Prof. Vulpe

VOL. 113
IULIE - SEPTEMBRIE
2009
ISSN: 0048-7848
Nr. 3

# REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

## A SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI DIN IAŞI

SIGILLUM SOCIETATIS MEDICINALIS ET NATURÆ CURIOSORUM IN PRINCIPATU MOLDAVIÆ
SEMPER ALTIUS

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
şi în MEDLINE

*Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.*
*On désire établir l'échange avec d'autres publications.*
*We wish to establish exchange with other publications.*
*Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.*
*Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.*
*Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.*

**Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.**
**Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.**

MUZEUL DE ISTORIE NATURALA
SOCIETATEA DE MEDICI SI NATURALISTI 1833

Sediul Societății de Medici și Naturaliști Iași

Prof. VULPOI

## COMITETUL SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

**PREŞEDINTE**
CAROL STANCIU

**VICEPREŞEDINŢI**
CORNELIU DIACONU, NORINA CONSUELA FORNA,
GEORGE IOAN PANDELE, VALERIU RUSU, MIRCEA ZAMFIR

**SECRETAR**
CONSTANTIN IORDACHE

**TREZORIER**
AUREL IVAN

**CENZORI**
ELENA BUTNARU, GHEORGHE COSTĂCHESCU, ŞTEFAN LĂCĂTUŞU

**PREŞEDINŢI DE ONOARE**
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

### PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

**SECŢII**
Ovidiu Brumaru
Elena Butnaru
Gheorghe Costăchescu
Corneliu Diaconu
Norina Consuela Forna
Anca Irina Galaction
Viorica Gavăt
Ioana Grigoraş
Traian Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
Doina Mihalache
Gheorghe Vasile Moscaliuc
Mihai Nechifor
George Ioan Pandele
Dumitru Păduraru
Liviu Pendefunda
Gheorghe Petrescu
Carol Stanciu

**CERCURI**
Vasile Astărăstoae
Eduard Bild
Rodica Marieta Chiriac
Vasile Chiriţă
Dorin Chiseliţă
Vasile Costinescu
Constantin Eremia Cotrutz
Eusebiu Vlad Gorduza
Jan Hurjui
Nicolae Ianovici
Dan Mârţu
Ostin Costel Mungiu
Dragoş Negru
Zenaida Petrescu
Georgeta Siniţchi
Felicia Ştefanache
Eusebie Zbranca

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI DIN IAŞI

THE MEDICAL-SURGICAL JOURNAL
PHYSICIANS AND NATURALISTS SOCIETY, IAŞI, ROMANIA

**EDITOR / PUBLISHER**: Societatea de Medici şi Naturalişti din Iaşi

**COLEGIUL EDITORIAL / ADVISORY BOARD**

Monica Acalovschi - Cluj-Napoca
Cătălina Arsenescu-Georgescu - Iaşi
Dumitru Buiuc - Iaşi
Eugen Carasevici - Iaşi
Dorin Chiseliţă - Iaşi
Roxana Chiriţă - Iaşi
Constantin Ciufecu - Bucureşti
Tudorel Ciurea - Craiova
Vasile Costinescu - Iaşi
Maria Covic - Iaşi
Mihai Dan Datcu - Iaşi
Leon Dănăilă - Bucureşti
Vasile Dorneanu - Iaşi
Cristian Dragomir - Iaşi
Mircea Grigorescu - Cluj-Napoca
Ion Haulică - Iaşi
Jean Maublant - Clermont-Ferrand
Traian Mihăescu - Iaşi
Evelina Moraru - Iaşi
Dan Niculescu - Iaşi
Constantin Romanescu - Iaşi
Adrian Săftoiu - Craiova
Viorel Scripcariu - Iaşi
Ion Sporea - Timişoara
Carol Stanciu - Iaşi
Ursula Stănescu - Iaşi
Cristinel Ştefănescu - Iaşi
Eugen Târcoveanu - Iaşi
Anca Trifan - Iaşi
H. Van Damme - Liège

**COLEGIUL DE REDACŢIE / EDITORIAL BOARD**

*Redactor şef*
Valeriu Rusu
*Redactori şefi adjuncţi*
Doina Azoicăi, Adrian Covic, Norina Consuela Forna, Gabriel Ungureanu
*Secretar de redacţie*
Lucian Laurenţiu Indrei
*Redactori*
Mihaela Munteanu, Ioana Dana Alexa, Corina Dima-Cozma, Simona Manea, Camelia Cojocariu, Emil Anton, Răzvan Socolov, Radu Dănilă, Radu Moldovanu, Cipriana Ştefănescu, Carmen Lăcrămioara Zamfir, Eusebiu Vlad Gorduza, Teodora Alexa, Carmen Pânzaru, Florin Dumitru Petrariu, Irina-Draga Căruntu, Gianina Iovan, Irina Grădinaru, Anca Miron, Cristina Gabriela Tuchiluş, Alexandru Dan Ciochină, Gheorghe Iacob

**E-mail**
rev_med_chir@yahoo.com

**Site**
www.revmedchir.ro

---

**Vol. 113/2009**, Nr. 3

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iaşi RO72RNCB0175033604340001
Telefon 0232-216772 ; e-mail : rev_med_chir@yahoo.com

## SUMAR

**EDITORIAL**

*Doina Azoicăi, A. Ivan*: Implicaţiile epidemiologiei moderne în medicina ocupaţională ... 647

**MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE**

***ACTUALITĂŢI***

*Laura Florescu, Graţiela Popa, Genoveva Bălănică, Doina Azoicăi*: Zinc - Essential Micronutrient for Child Health and Nutrition ... 650
*Georgeta Diaconu, Ioana Grigore, M. Burlea*: Tulburarea hiperactivitate/deficit de atenţie. Aspecte clinice şi terapeutice ... 656
*V. Chiriţă, Roxana Chiriţă, Lavinia Duică, Gh. Talau*: Eutanasia/suicidul asistat. Aspecte etice şi socio-religioase ... 663

***ARTICOLE ORIGINALE***

*Viviana Aursulesei, Georgeta Datcu, M.D. Datcu*: Model de studiu a rigidităţii arteriale în hipertensiunea arterială esenţială ... 667
*V. Ambăruş, C. Rezuş, R. Artenie, Mirela Ciutea, Mariana Floria*: Evaluarea remodelării atriului stâng în fibrilaţia atrială ... 673
*Brânduşa Constantin, Odetta Duma*: Identificarea factorilor de risc cardiovasculari la pacienţii cu boli profesionale ... 680
*Cecilia Mihalcea, G.I. Pandele*: Infarctul de miocard la pacientul cu diabet zaharat sau prediabet ... 685
*A. Krasniqi*: Cardiodepressive Effects of Alcohol ... 692
*Gabriela Ştefănescu, Gh. Bălan, C. Stanciu*: Influenţa refluxului biliar asupra simptomatologiei la pacienţii cu litiază biliară veziculară pre- şi postoperator ... 698
*C. Sfarti, C. Stanciu, Camelia Cojocariu, Anca Trifan*: $^{13}$C-urea Breath Test for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Bleeding Duodenal Ulcer ... 704
*Codrina Ancuţa, E. Ancuţa, Smaranda Miu, Cristina Iordache, Cornelia Belibou, Rodica Chirieac*: Adalimumab Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis ... 710
*Mioara-Maria Ţigău, Elena Rezuş, Alina Manole, Mioara Matei, Mihaela Trifan*: Unele observaţii asupra eficienţei terapiei pe un lot de 111 bolnavi cu spondiloartrită anchilozantă asistaţi în Clinica de Reumatologie şi Recuperare Medicală din Iaşi ... 716
*Cătalina Logigan, Doina Mihalache, Olivia Dorneanu, Tatiana Turcu*: Studiu asupra meningitei nosocomiale cu bacili Gram-negativi iternate în Clinica de Boli infecţioase Iaşi pe o perioadă de 20 de ani ... 721
*T. Ciuhodaru, S.N. Romedea, Laura Ciuhodaru*: Profilul pacientului critic autolitic în comparaţie cu al suicidarului vero ... 727
*Geta Mitrea, Maria Stamatin, A.G. Dimitriu*: Perturbări ale echilibrului acido-bazic în suferinţa posthipoxică la nou-născut ... 733
*Otilia Novac, Silvia Mătăsaru, Simona Tătaru, Doina Felea, Adriana Cosmescu, Alina Andreea Chiosac*: Evaluarea complicaţiilor excesului ponderal la copilul şi adolescentul de vârstă şcolară ... 740
*Alice Nicoleta Azoicăi, Evelina Moraru, Doina Azoicăi*: Studiu de evaluare a calităţii vieţii la copilul cu hepatită cronică ... 745

*Laura Gheucă Solovăstru, D. Vâţă, Adelina Hărăţ Batog, Oana Siriac, Alina Alupoaiei, Diana Diaconu* : Comorbidităţi la pacienţii cu psoriazis internaţi în Clinica Dermatologică Iaşi în perioada 2004-2008 .................................................. 751

*Raluca Ozana Chistol, Cristina Furnică, M. Moraru* : Considerations Associated with Computer Forensic Facial Reconstructions : the Limits of Soft Tissues' Thickness Determination ........................................................................................ 757

### *CAZURI CLINICE*

*Ş. Ardeleanu, Ioana Dana Alexa, O. Prisadă, G. Ungureanu* : Infective Endocarditis. A Forgotten Cause for Heart Insufficiency in Elderly. Case Report .................. 762

*A. Crişan, V. Tudorache, Şt. Mihăicuţă, Ruxandra Laza* : Tuberculoza hepatică. Manifestare a sindromului febril prelungit .................................................. 766

## CHIRURGIE

### *ACTUALITĂŢI*

*Camelia Chifu, C. Diaconu* : Valoarea examenului histopatologic extemporaneu în cancerul mamar ........................................................................................ 771

### *ARTICOLE ORIGINALE*

*R. Moldovanu, E. Târcoveanu, C. Lupaşcu, G. Dimofte, V. Filip, N. Vlad, A. Vasilescu* : Training on a Virtual Reality Simulator. Is It Really Possible a Correct Evaluation of the Surgeons' Experience? .......................................................... 780

*M.E. Sîntean, P.M. Deutsch, Ana Lascu, M. Focşa, M. Ionac* : Electroacupunctura la bolnavii vasculari periferici recent operaţi. Studiu a două tehnici de electrostimulare . 788

*A. Raţiu, A. Motoc, D. Păscuţ, D.C. Crişan, T. Anca, Magda Păscuţ* : Compression and Walking Compared with Bed Rest in the Treatment of Proximal Deep Venous Thrombosis During Pregnancy .......................................................... 795

*R. Socolov, Şt. Buţureanu, Allia Sindilar, Alina Luchian, Simona Marcus, Laurette Cozma* : Studiu privind diagnosticul clinic şi paraclinic al endometriozei pelvine .... 799

*Demetra Socolov, Ivona Anghelache Lupaşcu, Elena Danciu, B. Doroftei, Iuliana Boian, L. Boiculese, Petronela Pintilie, Nora Miron* : Sonohisterosalpingografia versus histerosalpingografia în evaluarea infertilităţii de cauză uterină şi tubară ............. 803

*D. Mihalcea, D. Aursulesei* : Limfadenectomia în cancerul endometrial ..................... 809

*M.D. Cobzeanu, Daniela Rusu, R. Moraru, Andreea Boboc, I. Hănţăscu, Alice Imbrea, S. Stratulat, Liliana Gheorghe, Anca Indrei* : Implicaţiile bolilor degenerative şi traumatice ale coloanei cervicale în geneza vertijului cervical şi a hipoacuziei ....... 814

## ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

### *ARTICOLE ORIGINALE*

*Anca Indrei, P. Cianga, Gabriela Florenţa Dumitrescu, Corina Cianga* : Evaluarea prin imunohistochimie a reacţiei inflamatorii într-un caz de pilomatricom ................. 819

*E. Ciurea, Veronica Mocanu, Raluca Haliga, D. Oboroceanu, G.L. Iamandei, Veronica Luca* : Efectele antioxidanţilor nutriţionali asupra disfuncţiei endoteliale în ateroscleroza experimentală prin ovariectomie .............................................. 826

*Alin Ciobica, Lucian Hritcu, Vlad Artenie, Manuela Padurariu* : Efectele unor diverşi agenţi colinergici asupra proceselor cognitive şi stresului oxidativ la şobolan ....... 832

*C. Pohaci, Marinela Groza, Laura Mareş, Manuela Ciocoiu, Magda Bădescu* : Beneficial DEXA-Related Effects of Natural Polyphenols on Experimentally-Induced Diabetes Mellitus Complications .......................................................... 838

## MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

### *ACTUALITĂŢI*

*Lucia Chetreanu, Maria Liliana Iliescu* : Unele consideraţii privind consumul de vin şi bolile cardiovasculare .......................................................... 845

### *ARTICOLE ORIGINALE*

*Costinela Georgescu, F.D. Petrariu, Viorica Gavăt* : Analiza comparativă a două metode de evaluare a alimentaţiei persoanelor vârstnice instituţionalizate ..................... 849

*Bogdana Năsui, Monica Popa, Daniela Curşeu, Dana Sîrbu, Carmen Ionuţ* : Ingestia de alcool în relaţie cu cancerul mamar .......................................................... 858

*Mihaela Gonţea, Adriana Albu, F. Petrariu, Viorica Gavăt* : Studiu comparativ al indicatorilor antropometrici între un lot cu dislipidemii şi un lot martor .............. 864

*Carmen Bîclea, Alina Manole, G. Oancă, Mioara Matei, Maria Tamaş* : Studiu clinico-epidemiologic privind riscurile pentru sănătate în întreprinderile mici şi mijlocii din judeţul Bacău .......................................................... 869

*Laura Munteanu, Odetta Duma* : Analiza deceselor premature din judeţul Iaşi ............. 874

*A.O. Străulea, V. Chiriţă* : Managementul sindromului de abstinenţă în dependenţa la benzodiazepine .......................................................... 879

## MEDICINĂ DENTARĂ

### *ACTUALITĂŢI*

*Mihaela Monica Scutariu, Maria Voroneanu* : Efectele orale ale medicaţiei sistemice la pacientul vârstnic .......................................................... 885

### *ARTICOLE ORIGINALE*

*Irina Nica, V. Rusu, N. Cimpoeşu, P. Vizureanu, A. Aluculesei* : Proprietăţi termice şi structurale ale unor compozite dentare cu nano- şi micro-filler ........................ 892

*Elena Luca, Florina Crivoi, Cristina Galeş, Eugenia Popescu, Diana Ciubotariu, M. Nechifor* : Research on Serum and Saliva Concentration of Some Bivalent Cations in Patient with Suppurations of the Oro-maxillo-facial Area ................. 899

*Silvia Teslaru, Silvia Mârţu* : Aportul explorărilor imagistice CT în diagnosticul bolii parodontale .......................................................... 904

## FARMACIE

### *ARTICOLE ORIGINALE*

*Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Bianca Ivănescu, A. Ionescu, M.I. Lazăr* : Antibacterial Activity of Some *Artemisia* Species Extract .................................................. 911

*Georgiana Petrache, M.D.G. Pavelescu* : The Expanded Pharmacological Profile of Histamine $H_2$ receptor ($H_2R$) Species Isoforms with Respect to the Interaction with New Squaramide $H_2R$ Ligands in the ATP-ase Assay ............................ 915

*Lavinia Vlaia, V. Vlaia, Ioana Olariu, Alina Hegheş, Lenuţa-Maria Miclea, Georgeta Coneac* : Evaluarea stabilităţii termice a unor emulsii duble H/L/H cu piroxicam prin determinări reologice .......................................................... 921

## BIONGINERIE MEDICALĂ

### *ARTICOLE ORIGINALE*

*O. Ciobanu* : Utilizarea programelor „open source” în reconstruc-ţiile grafice anatomice şi în simulările biomecanice .......................................................... 927

*D. Caşcaval, Anca-Irina Galaction, Ştefănica Cămăruţ* : Analiza transferului de oxigen în bioreactoare pentru culturi de fungi. 2. Suspensii de *P. chrysogenum* asociaţii micelare .......................................................... 934

*Anca Munteanu, Fl. Munteanu, E. Bild* : Tratametul multimodal în cancerul mamar. Rolul prognostic, corelaţia cu recidivele şi metastazele ................................. 941

## IN MEMORIAM

Elisabeta Laba .......................................................... 947

# CONTENTS

**EDITORIAL**

*Doina Azoicăi, A. Ivan*: Modern Epidemiology Implications in Occupational Medicine .... 647

**INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS**

*UPDATES*

*Laura Florescu, Graţiela Popa, Genoveva Bălănică, Doina Azoicăi*: Zinc - Essential Micronutrient for Child Health and Nutrition .... 650
*Georgeta Diaconu, Ioana Grigore, M. Burlea*: Attention Deficit / Hyperactivity Disorder. Clinical and Treatment Aspects .... 656
*V. Chiriţă, Roxana Chiriţă, Lavinia Duică, Gh. Talau*: Euthanasia / Assisted Suicide. Ethical and Socio-Religious Aspects .... 663

*ORIGINAL PAPERS*

*Viviana Aursulesei, Georgeta Datcu, M.D. Datcu*: A Model for Studying Arterial Stiffness in Essential Arterial Hypertension .... 667
*V. Ambăruş, C. Rezuş, R. Artenie, Mirela Ciutea, Mariana Floria*: Assessment of Left Atrial Remodeling in Atrial Fibrillation .... 673
*Brânduşa Constantin, Odetta Duma*: Identification of Cardiovascular Risk Factors in Occupational Disease Inpatients .... 680
*Cecilia Mihalcea, G.I. Pandele*: Chronic Miocardial Infarction Among Patients with Diabetes Mellitus or Impaired Glucose Tolerance .... 685
*A. Krasniqi*: Cardiodepressive Effects of Alcohol .... 692
*Gabriela Ştefănescu, Gh. Bălan, C. Stanciu*: The Relationship Between Bile Reflux and Symptoms in Patients with Gallstones Before and After Cholecystectomy .... 698
*C. Sfarti, C. Stanciu, Camelia Cojocariu, Anca Trifan*: $^{13}$C-urea Breath Test for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Bleeding Duodenal Ulcer .... 704
*Codrina Ancuţa, E. Ancuţa, Smaranda Miu, Cristina Iordache, Cornelia Belibou, Rodica Chirieac*: Adalimumab Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis .... 710
*Mioara-Maria Ţigău, Elena Rezuş, Alina Manole, Mioara Matei, Mihaela Trifan*: Some Observations on Therapy Efficacy in a Sample of 111 Patients Suffering from Ankylosing Spondylarthritis Assisted in the Clinic of Rheumatology and Rehabilitation Iaşi ... 716
*Cătalina Logigan, Doina Mihalache, Olivia Dorneanu, Tatiana Turcu*: Study of Nosocomial Bacillary Meningitis Admitted in the Clinic of Infectious Diseases Iaşi on a 20 Years Period .... 721
*T. Ciuhodaru, S.N. Romedea, Laura Ciuhodaru*: The Profile of the Autolytic Critical Patient Compared to Proper Suicider .... 727
*Geta Mitrea, Maria Stamatin, A.G. Dimitriu*: Disorders of the Acid-Basic Balance in the Post-Hypoxic Suffering at Newborn Babies .... 733
*Otilia Novac, Silvia Mătăsaru, Simona Tătaru, Doina Felea, Adriana Cosmescu, Alina Andreea Chiosac*: The Assessment of Weight Excess Complications for Children and School Teenagers .... 740
*Alice Nicoleta Azoicăi, Evelina Moraru, Doina Azoicăi*: Quality of Life Evaluation in Children with Chronic Hepatitis .... 745
*Laura Gheucă Solovăstru, D. Vâţă, Adelina Hărăţ Batog, Oana Siriac, Alina Alupoaiei, Diana Diaconu*: Comorbidities in Psoriatic Patients of Iaşi Dermatological Clinic from 2004 to 2008 .... 751
*Raluca Ozana Chistol, Cristina Furnică, M. Moraru*: Considerations Associated with Computer Forensic Facial Reconstructions: the Limits of Soft Tissues' Thickness Determination .... 757

*CASE REPORTS*

*Ş. Ardeleanu, Ioana Dana Alexa, O. Prisadă, G. Ungureanu*: Infective Endocarditis. A Forgotten Cause for Heart Insufficiency in Elderly. Case Report .... 762
*A. Crişan, V. Tudorache, Şt. Mihăicuţă, Ruxandra Laza*: Hepatic Tuberculosis Presenting as Prolonged Fever .... 766

**SURGERY**

*UPDATES*

*Camelia Chifu, C. Diaconu*: Frozen Section Exam Value in Breast Cancer .... 771

*ORIGINAL PAPERS*

*R. Moldovanu, E. Târcoveanu, C. Lupaşcu, G. Dimofte, V. Filip, N. Vlad, A. Vasilescu*: Training on a Virtual Reality Simulator. Is It Really Possible a Correct Evaluation of the Surgeons' Experience? .... 780
*M.E. Sîntean, P.M. Deutsch, Ana Lascu, M. Focşa, M. Ionac*: The Electroacupuncture in Patients Recently Operated for Peripheral Arterial Disease. A Comparative Study of Two Electrostimulation Techniques .... 788
*A. Raţiu, A. Motoc, D. Păscuţ, D.C. Crişan, T. Anca, Magda Păscuţ*: Compression and Walking Compared with Bed Rest in the Treatment of Proximal Deep Venous Thrombosis During Pregnancy .... 795
*R. Socolov, Şt. Buţureanu, Allia Sindilar, Alina Luchian, Simona Marcus, Laurette Cozma*: Clinical and Paraclinical Diagnosis of Pelvic Endometriosis. Clinical Study . 799
*Demetra Socolov, Ivona Anghelache Lupaşcu, Elena Danciu, B. Doroftei, Iuliana Boian, L. Boiculese, Petronela Pintilie, Nora Miron*: Sonohysterosalpingography Versus Hysterosalpingography in the Evaluation of Uterine and Tubar Infertility .... 803
*D. Mihalcea, D. Aursulesei*: Lymph Node Dissection in Endometrial Cancer .... 809
*M.D. Cobzeanu, Daniela Rusu, R. Moraru, Andreea Boboc, I. Hănţăscu, Alice Imbrea, S. Stratulat, Liliana Gheorghe, Anca Indrei*: The Implications of Cervical Spine Degenerative and Traumatic Diseases in the Genesis of Cervical Vertigo and Hearingloss .... 814

**BASIC SCIENCES**

*ORIGINAL PAPERS*

*Anca Indrei, P. Cianga, Gabriela Florenţa Dumitrescu, Corina Cianga*: Immunohistochemical Evaluation of Inflammatory Reaction in a Case of Pilomatricoma .... 819
*E. Ciurea, Veronica Mocanu, Raluca Haliga, D. Oboroceanu, G.L. Iamandei, Veronica Luca*: Nutritional Antioxidant Effects on Endotelial Dysfunctions in Experimental Atherosclerosis by Ovariectomy .... 826
*Alin Ciobica, Lucian Hritcu, Vlad Artenie, Manuela Padurariu*: The Effects of Some Cholinergic Drugs on Cognitive Processes and Oxidative Stress in Rat .... 832
*C. Pohaci, Marinela Groza, Laura Mareş, Manuela Ciocoiu, Magda Bădescu*: Beneficial DEXA-Related Effects of Natural Polyphenols on Experimentally-Induced Diabetes Mellitus Complications .... 838

**PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY**

*UPDATES*

*Lucia Chetreanu, Maria Liliana Iliescu*: About Wine Intake and Cardiovascular Diseases .... 845

*ORIGINAL PAPERS*

*Costinela Georgescu, F.D. Petrariu, Viorica Gavăt*: Comparative Analysis of Two Different Methods of Nutritional Quality Assessment at Elderly Institutionalized Persons .. 849
*Bogdana Năsui, Monica Popa, Daniela Curşeu, Dana Sîrbu, Carmen Ionuţ*: Alcohol Intake in Relationship with the Breast Cancer .... 858

*Mihaela Gonţea, Adriana Albu, F. Petrariu, Viorica Gavăt*: Comparative Study of the Anthropometric Indexes in the Case of a Group of People with Dislipidemies and a Witness Group ........ 864
*Carmen Bîclea, Alina Manole, G. Oancă, Mioara Matei, Maria Tamaş*: Clinical Epidemiological Study on Occupational Risks in Small and Middle Enterprises in Bacău County ........ 869
*Laura Munteanu, Odetta Duma*: Premature Deaths Analysis in District of Iaşi ........ 874
*A.O. Străulea, V. Chiriţă*: The Withdrawal Syndrome in Benzodiazepine Dependence and Its Management ........ 879

**DENTAL MEDICINE**

*UPDATES*

*Mihaela Monica Scutariu, Maria Voroneanu*: Oral Effects of Systemic Medication at Elderly Patient ........ 885

*ORIGINAL PAPERS*

*Irina Nica, V. Rusu, N. Cimpoeşu, P. Vizureanu, A. Aluculesei*: Thermal and Structural Properties of Nano- and Micro-filled Composites ........ 892
*Elena Luca, Florina Crivoi, Cristina Galeş, Eugenia Popescu, Diana Ciubotariu, M. Nechifor*: Research on Serum and Saliva Concentration of Some Bivalent Cations in Patient with Suppurations of the Oro-Maxillo-Facial Area ........ 899
*Silvia Teslaru, Silvia Mârţu*: The Contribution of CT Imagistic Explorations in the Diagnosis of the Periodontal Disease ........ 904

**PHARMACY**

*ORIGINAL PAPERS*

*Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Bianca Ivănescu, A. Ionescu, M.I. Lazăr*: Antibacterial Activity of Some *Artemisia* Species Extract ........ 911
*Georgiana Petrache, M.D.G. Pavelescu*: The Expanded Pharmacological Profile of Histamine $H_2$ receptor ($H_2R$) Species Isoforms with Respect to the Interaction with New Squaramide $H_2R$ Ligands in the ATP-ase Assay ........ 915
*Lavinia Vlaia, V. Vlaia, Ioana Olariu, Alina Hegheş, Lenuţa-Maria Miclea, Georgeta Coneac*: Thermal Stability Evaluation of Some W/O/W Double Emulsions Containing 1% Piroxicam by Rheological Measurements ........ 921

**MEDICAL BIOENGINEERING**

*ORIGINAL PAPERS*

*O. Ciobanu*: The Use of "Open Source" Software in Graphic Anatomic Reconstructions and in Biomechanic Simulations ........ 927
*D. Caşcaval, Anca-Irina Galaction, Ştefănica Cămăruţ*: Analysis of Oxigen Transfer in Bioreactors for Fungus Broths. 2. Suspensions of *P. chrysogenum* Mycelial Associations ........ 934
*Anca Munteanu, Fl. Munteanu, E. Bild*: Multi-modal treatment in Breast Cancer. The Prognostic Role and Correlation Between Relapse and Metastasis ........ 941

**IN MEMORIAM**

Elisabeta Laba ........ 947

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

**EDITORIAL**

# IMPLICAŢIILE EPIDEMIOLOGIEI MODERNE ÎN MEDICINA OCUPAŢIONALĂ

*Epidemiologia*, ca ştiinţă a prevenţiei şi combaterii bolilor cu extindere populaţională, a parcurs, în evoluţia sa, etape istorice care au implicat-o, cu o tot mai mare necesitate, în cunoaşterea şi neutralizarea riscurilor pentru sănătate, care au apărut şi s-au diversificat pe măsura desfăşurării impetuoase a revoluţiei tehnico-ştiinţifice mondiale.

Conceptul de *epidemiologie ocupaţională* are în vedere şi valoarea procesului educaţional promovând ideea fundamentală după care prevenţia trebuie şi poate fi opera beneficiarilor, a comunităţilor umane care îşi vor modela, spre binele lor, anumite comportamente.

Este unanim acceptat că medicina modernă este nevoită, tot mai mult, să-şi direcţioneze acţiunile spre omul aflat în ecosistemul său, în familie, colectivitate, omul producător de resurse necesare întregii societăţi. Tehnologiile medicale se diversifică, se adaptează noilor cerinţe de a deveni accesibile populaţional şi a fi prevenţionale.

În 1981, experţii OMS concluzionau asupra faptului că: secolul al XIX-lea a fost cel al diagnosticului, al XX-lea, al terapeuticii, iar al XXI-lea va fi al prevenţiei.

"*Epidemiologia şi viitorul sănătăţii lumii*" s-a intitulat tema Reuniunii ştiinţifice trienale a Asociaţiei Internaţionale de Epidemiologie, care a avut loc în august 1990, la Los Angeles.

Experienţa câştigată de epidemiologie, în lupta cu bolile transmisibile, este folosită, cu mult succes, în abordarea prevenţiei şi combaterii bolilor netransmisibile, aflate într-un proces de epidemizare alertă pe toate meridianele globului.

Medicina, în ansamblul ei, beneficiază de metodologia epidemiologică în studiul variaţiei şi distribuţiei populaţionale a fenomenelor, în aprecierea aspectelor socio-economice ale sănătăţii şi bolii, în furnizarea de sugestii pentru investigaţiile clinice şi de laborator.

În acest mod se au în vedere implicaţiile favorabile ale "strategiei epidemiologice", în depistarea şi neutralizarea pe bază de programare a riscurilor pentru sănătate, care apar în structurile ocupaţionale ale ecosistemului uman.

În Uniunea Europeană, 41% dintre angajaţi lucrează în condiţii cu risc pentru sănătatea fizică şi 28% pentru sănătatea psihică, iar în 2007, 17 milioane de persoane (8,6% din totalul angajaţilor) prezentau o suferinţă de cauză ocupaţională, îndeosebi afecţiuni musculo-scheletale, stres, anxietate şi depresie.

Abordarea epidemiologică, prevenţională, a problemelor de sănătate, a fost promovat de OMS încă de acum 43 ani, când experţii săi, într-un raport intitulat "*Stimularea medicului practician pentru medicina preventivă*", afirmau că "*pe măsură ce vom înainta către sfârşitul secolului al XX-lea, medicina prevenţională va deveni din ce în ce mai necesară şi va fi deosebit de important de a avea medici bine pregătiţi pentru a o practica*".

Epidemiologia este, din ce în ce mai mult, recunoscută ca un instrument de neînlocuit pentru identificarea fenomenelor de sănătate, de elaborare a soluţiilor aplicării lor şi, în sfârşit, pentru evaluarea rezultatelor obţinute. Epidemiologia contribuie nu numai la studiul bolilor transmisibile şi netransmisibile, ci şi la realizarea unor acţiuni practice şi cercetări asupra mediului natural şi social, asupra modului de viaţă care influenţează maniera în care sunt furnizate şi utilizate, bine sau rău, serviciile de sănătate. În acest scop, epidemiologia acţionează în strânsă colaborare cu numeroase domenii, medicale şi nemedicale, printre care cel economic, social şi politic.

Recent, directorul general al OMS a insistat şi pe faptul că: *"majoritatea popoarelor lumii sunt pe cale de a deveni conştiente de necesitatea întăririi potenţialului lor epidemiologic, pentru a putea ataca mai bine problemele de sănătate şi pentru a utiliza mai bine studiile epidemiologice, în elaborarea politicii şi planurilor de sănătate"*.

***Epidemiologia şi medicina omului sănătos***. Când, în 1944, Piere Delore a elaborat conceptul de medicina omului sănătos (MOS), preluat şi dezvoltat ulterior de alţi specialişti, l-a considerat ca fiind unul din cele două compartimente fundamentale ale medicinii moderne. Nimeni nu a văzut în MOS un oponent al medicinii omului bolnav (MOB), ci, dimpotrivă, s-au întrevăzut beneficii de mare valoare pentru ambele domenii.

Experţi ai OMS, dar şi specialişti de vază din ţările industrializate, consideră că MOS este singura alternativă a viitorului, reprezintă o necesitate pentru umanitate, întrucât având ca obiectiv primordial, ca şi epidemiologia, asigurarea prevenţiei primare, prin cooperare populaţională, are o adresabilitate nelimitată şi un cost redus.

În prezent, la nivel planetar, se dezvoltă interesul pentru epidemiologie care, prin metodele sale, presupune noi orientări, adaptări şi necesită învingerea multor obstacole, inclusiv în ce priveşte promovarea prevenţiei ocupaţionale.

Epidemiologia, prin implicare multidisciplinară, poate prospecta starea biologică a populaţiei în raport cu condiţiile de muncă şi viaţă cotidiană, concomitent cu depistarea şi neutralizarea factorilor nesanogeni ambientali, ocupaţionali şi comportamentali, în vederea optimizării şi modernizării acţiunilor de promovare a sănătăţii. În acest mod, strategia inclusă în conceptul de *epidemiologie ocupaţională* dă procesului de dezvoltate economico-socială a naţiunilor o dimensiune mai umană. Sănătatea apare, astfel, ca un criteriu de evaluare a calităţii acestei dezvoltări.

Implicaţiile economice ale activităţilor epidemiologiei ocupaţionale sunt tot mai insistent evaluate ca urmare a creşterii, în ritm alert, a costurilor pentru sănătate, până la nivelul greu de suportat chiar şi pentru ţările puternic dezvoltate.

Epidemiologia, în cadrul larg al MOS, apare ca o alternativă determinată de faptul că investiţiile pentru MOB au devenit tot mai costisitoare, nejustificându-se printr-o scădere semnificativă a morbidităţii şi mortalităţii de cauze variate.

***Ecosocioepidemiologia în actualitate***. Revoluţia tehnico-ştiinţifică, cu diferite etape, a determinat modificări profunde ale ecosistemului uman global, în structurile sale umane, naturale şi sociale.

Mediul social, inclusiv cel ocupaţional şi cel natural, acţionează multifactorial prin agenţi morbigeni fizici, chimici, nutriţionali, ocupaţionali, raporturi interumane, amprente comportamentale etc. Aceşti agenţi pot determina, în anumite circumstanţe, dereglări homeostatice, prin mecanisme neuroendocrine, care se exprimă în variate patologii. De aceea, preocupările epidemiologiei sunt, în mod necesar, dublate de cele ale ecologiei şi sociologiei, iar problematica bolii şi sănătăţii este abordată ecosocioepidemiologic. În acest mod, cunoaşterea schimbărilor care pot surveni în interrelaţiile omului cu mediul său natural şi ocupaţional se realizează în cadrul unor acţiuni de supraveghere epidemiologică globală, cu participare multidisciplinară. Ecosocioepidemiologia ne permite cunoaşterea fenomenelor şi conexiunilor om-om, om-natură, om-societate, oferindu-ne o imagine globală asupra stării de sănătate populaţională şi a riscurilor pentru aceasta, inclusiv în variate condiţii ocupaţionale.

Analiza complexă a fenomenelor care se petrec în mediul social şi natural, care condiţionează sănătatea, impune realizarea de studii asupra conexiunilor şi intercondiţionărilor dintre starea de sănătate şi ansamblul relaţiilor omului, în cadrul ecosistemului ocupaţional în baza unei concepţii integrante oferite de ecologie, sociologie şi epidemiologie.

În cadrul preocupărilor principale, epidemiologia caută să descopere şi să explice incidenţa bolilor în diferite ecosisteme ocupaţionale, evidenţiind particularităţile factorilor structurali ai procesului epidemiologic: gazda (variabile individual-umane); agentul de agresiune (variabile cu potenţial morbid); mediul ambiental natural şi social (variabile care intercondiţionează starea gazdei şi a agentului agresional). Studiile ecosocioepidemiologice, în mediul ocupaţional, au o pondere deosebită în evidenţierea factorilor umani, ecologici şi sociologici, care pot favoriza predispoziţia pentru apariţia stării de sănătate, influenţând caracterul evolutiv al acesteia.

Cercetările epidemiologice, ecologice şi sociologice efectuate la nivelul diverselor structuri ocupaţionale ale ecosistemului uman pot releva sau sugera o ipoteză etiologică, cu identificarea şi ierarhizarea factorilor cu potenţial în a determina apariţia şi evoluţia unor boli.

Epidemiologia modernă dispune de experienţă, de mijloace şi metode pe care este solicitată să le folosească la scară planetară, pentru a promova concepţii ecologice şi sociologice, în evaluarea fenomenelor de sănătate şi boală şi a demonstra că prevenţia bolilor ocupaţionale este un proces complex, cu largă extindere temporală şi spaţială, care trebuie să asigure protecţia individului începând cu perioada prenatală şi până la sfârşitul vieţii.

*În concluzie*, se poate considera că în acest mileniu, când omul dispune de atâtea posibilităţi, medicina şi, în cadrul ei, *epidemiologia ocupaţională* va face, cu siguranţă, saltul necesar spre elaborarea unei strategii globale de promovare a sănătăţii şi pentru o mai bună cunoaştere şi prevenţie a proceselor epidemiologice ale bolilor, indiferent de natura lor cauzală şi structurile demografice interesate.

*Prof. univ. dr. Doina Azoicăi,*

*Prof. univ. dr. Aurel Ivan*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2009 – vol. 113, nr. 3*

**MEDICINA INTERNĂ - PEDIATRIE**

**ACTUALITĂŢI**

# ZINC – ESSENTIAL MICRONUTRIENT FOR CHILD HEALTH AND NUTRITION

**Laura Florescu[1], Graţiela Popa[2], Genoveva Bălănică[1], Doina Azoicăi[3]**
„Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1. Department of Infant Care
3. Department of Primary Health Care and Epidemiology
Scool of Pharmacy
2. Department of Pharmaceutical technology

ZINC – ESSENTIAL MICRONUTRIENT FOR CHILD HEALTH AND NUTRITION (Abstract): Ubicuity of zinc in nature has generally lead to the idea that human zinc deficiency is hardly to appear; however, the last 40 years of research studies showed clear correlation between zinc deficiency and several clinic manifestations: growth retardation, predisposal to infections, delay of wound healing, hypogonadism in boys. Zinc plays multiple roles, especially in pregnant women and children. Although the issue of micronutrient malnutrition has been pointed out in developing countries, it has been remarked also in developed ones, due to unbalanced nutrition and diets. The article aims pointing out important aspects related to zinc micronutrient: metabolic pathway, daily dosage, health benefits as prophylaxis and therapy of respiratory and digestive infections in children. **Key words**: ZINC, HUMAN REQUIREMENTS, HIGH RISK GROUPS, INFECTIONS.

Minerals are important in children nutrition, due to their active role in vital processes; they are needed in higher quantities (*macrominerals*), or in very small quantities (*microminerals*, which cannot be synthetized by the human body, are mandatory to be supplemented by diet intake). Most important microminerals for child health are: iron, iodine, fluoride, zinc, copper, chromium, manganese and cobalt (1).

## ZINC - IMPORTANT MICRONUTRIENT FOR HUMAN BODY FUNCTIONS

Importance of zinc in tissue growth of microorganisms, plants, animals has been well known for more than 6 decades, but less was known about zinc deficiency in human body. First correlation was made during a clinical study on a Middle East teenager, suffering from dwarfism, which had been having a diet rich in fitic acid, which decreases zinc bioavailability (2). This lead to a higher concern for zinc deficiency as a public health problem, especially in developing countries (3). Zinc acts along with other macronutrients (proteins, glucids, lipids) in human body growth during childhood and adolescence, being present in a high variety of foods, especially in those of animal origin (meat, fish, oysters etc.) (1). Milk products, eggs and fruits have less quantities of zinc; nevertheless, peanuts, cereals, bean, nuts are rich in zinc (4).

Zinc absorption in the body occurs in duodenum and jejunum, as zinc ligands;

TABLE I
**Recommended Dietary Allowance for Zinc**

| Age | Sex |  | Pregnancy | Breast feeding |
|---|---|---|---|---|
|  | Male | Female |  |  |
| 0 - 6 months | 2 mg* | 2 mg* | - | - |
| 7 months - 3 years | 3 mg | 3 mg | - | - |
| 4 - 8 years | 5 mg | 5 mg | - | - |
| 9 - 13 years | 8 mg | 8 mg | - | - |
| 14 - 18 years | 11 mg | 9 mg | 13 mg | 14 mg |
| > 19 years | 11 mg | 8 mg | 11 mg | 12 mg |

* Adequate Intake - AI: recommended value as for assurance of daily nutritional intake, whenever RDA cannot be settled (4).

TABLE II
**Physiological requirements for zinc absorption for different age/sex groups**

| Age/Sex | FNB/IOM |  | IZiNCG |  |
|---|---|---|---|---|
|  | Wheight (kg) | Dosage (mg/day) | Wheight (kg) | Dosage (mg/day) |
| 6-12 months | 9 | 0.84 | 9 | 0.84 |
| 1-3 years | 13 | 0.74 | 12 | 0.53 |
| 4-8years | 22 | 1.20 | 21 | 0.83 |
| 8-13 years | 40 | 2.12 | 38 | 1.53 |
| 14-18 years (M) | 64 | 3.37 | 64 | 2.52 |
| 15-18 years (F) | 57 | 3.02 | 56 | 1.98 |

M - male individuals; F – female individuals.

70% is present in circulation as albumin-bond forms (about 0,1% of total concentration; nevertheless, its quick turnover provides all tissue requirements). Zinc is present mainly in muscle and bone tissue, prostate and seminal glands. Food composition influences zinc absorption: some aminoacids present in foods from animal sources (cysteine, methionine from eggs, meat) increase zinc absorbtion, whereas other aminoacids (milk casein) inhibit it.

Other substances like: natural fitates (from cereals, vegetables, peanuts, nuts), calcium, iron, can bind zinc, decreasing its absorbtion. For pregnant women who take iron supplements (more than 60 mg/day), zinc supplementation is also reccomended (5). Zinc excretion is done through urine, skin and approx. 50% via gastrointestinal tract, where billiary and intestinal secretions play an important role in its reabsorbtion, regulating concentration in the body.

In the 90's, a zinc daily requirement was set by Food and Nutrition Board (FNB) from U.S.A., as the Dietary Reference Intakes (DRI) and Recommended Dietary Allowance (RDA) for zinc (Table I, II) (4).

Recently, a new committee was formed (International Zinc Nutrition Consultative Group - IZiNCG), which has adjusted zinc requirements that had been settled before (Table III) (6).

Zinc has catalytic, structural and regulating roles for many biological functions. It has a catalytic role for more than 100 zinc - dependent enzymes (7). Zinc also has a structural role, being component of some proteins (copper - zinc superoxide dismutase - CuZnSOD) and of cell membranes (4,5).

Zinc regulates gene expression, binding DNA; its deficiency increases apoptosis process. Thus, zinc effects are expressed in:

1. *Cell growth and cell division*, expressed especially during pregnancy, preventing congenital anomalies and premature birth; it has important influence on body wheight gain and linear growth in infants,

TABLE III
**Recommended Dietary Allowance for zinc (mg/day)**
(revised by IZiNCG, 2004)

| Age/Sex | Wheight (kg) | Mixed food intake/vegetarian, refined | Food based on unrefined cereals |
|---|---|---|---|
| | | RDA | RDA |
| 6-11 months | 9 | 4 | 5 |
| 1-3 years | 12 | 3 | 3 |
| 4-8 years | 21 | 4 | 5 |
| 9-13 years | 38 | 6 | 9 |
| 14-18years (M) | 64 | 10 | 14 |
| 14-18 years (F) | 56 | 9 | 11 |
| > 19 years (M) | 65 | 13 | 19 |
| > 19 years (F) | 55 | 8 | 9 |
| Pregnancy | - | 10 | 13 |
| Breast feeding | - | 9 | 10 |

children and teenagers (8,9,10,11).

2. *Immunity*: non-specific (preserves dermal integrity, regulates neutrofile, monocyte and macrophage function) and specific immunity (deficiency decreases number and function of T and B lymphocytes, reduces immunoglobuline G and cytokine synthesis) (12).

3. *Sensory developement* - Zinc activates cortex areas for taste and smell receptors (13); also by interacting with other nutrients (copper, manganese) influences appetite, and can be used in treatment of anorexia.

4. *Skin and nails regeneration* - Zinc has antiinflammatory effect, thus zinc creams are used for diaper dermatitis in infants, sun burns, acne, psoriasis, neurodermitis (14).

5. *Fertility* - In male individuals, zinc prevents prostate hypertrophy and infections, maintaining the normal testosteron level. In women, can improve premenstrual syndrome manifestations (15).

Due to its multiple roles, zinc deficiency has been related in clinical practice with some manifestations: general symptoms (anorexia, growth retardation, low immunity response); dermal symptoms (delaying of wound healing, alopecia, errosive dermatitis, hyperkeratosis); digestive symptoms (diarrhea); endocrine symptoms (hypogonadism in boys); neuropsychic symptoms (depression, lethargy); neurosensory symptoms (night vision impairment, hypoosmia, hypogeusia); metabolic alterations (of lipid metabolism, decrease of glucose tolerance) (16). These manifestations can occur even at normal serum zinc values; correlation of serum level with high excretion can be a clue in expressing zinc deficiency (17).

Zinc deficiency is likely to occur in: pregnant and breastfeeding women (18), premature infants (19), infants older than 6 months (breast milk cannot provide zinc requirements) (20), infants with severe malnutrition and children with failure to thrive (21), teenagers (22), vegetarians (23), persons having chronic intestinal inflammatory syndroms (Crohn's disease, ulcerative colitis), malabsorbtion syndrome.

## ZINC ROLE IN CHILD INFECTION PROPHYLAXIS AND THERAPY

The proved role of zinc in immunity response has lead researches to undertake clinical studies in order to reveal zinc influence in prophylaxis and therapy of respiratory and digestive infection in children (24). A meta-analysis of 12 clinical studies revealed that zinc supplementation lead to decrese of respiratory infections with 8% to 49%. Supplementation was done with zinc sulphate versus placebo (15 mg/day on a 7 month period or 30 mg/day in case of intercurrent respiratory infection) (25). Other randomized, double blind, placebo-controlled study revealed decrease of symptom intensity in children suffering from rhinopharyngitis treated with zinc supplements; however, symptom duration remained constant (26). Also, pneumonia incidence in children treated with zinc supplements decreased with 20-41%, (25), especially in case of children having protein energy malnutrition, those having low serum zinc levels and also those having severe pneumonia without wheezing (27). Administration of 30 mg zinc/day for a year in children suffering from cystic fibrosis lead to a decrease in duration of antibiotic therapy; the same conclusions were drawn in case of children with low serum zinc levels (28).

**TABLE IV**
**Observed Adverse Effect Level for zinc (NOAEL) (4)**

| Age groups | NOAEL (mg/day) |
|---|---|
| New born and infants up to 6 months | 4 |
| Infants 7-12 months | 5 |
| Children 1-3 years | 7 |
| Children 4-8 years | 12 |
| Children 9-13 years | 23 |
| Teenagers 14-18 years | 34 |
| Adults over 19 years | 40 |

Zinc deficiency leads also to infectious diarrhea in children, by increasing effects of toxins synthetised by some bacteria (e.g. *Escherichia coli*) (30); duration of these effects can be decreased by supplementing 4-40 mg zinc/day (as acetate, gluconate or sulphate salt) (29). WHO and United Nations Children's Fund recommend zinc supplementation for diarrheal diseases in young children, because diarrheal episodes can be shortened and reduced in intensity and frequency (30). However, recent studies conducted in India suggest further investigations are needed.

Toxicity of zinc is manifested after administration of 50-150 mg/day, as mild gastrointestinal symptoms; a single dose of 225-450 mg induces vomiting (5). Intoxication symptoms include also: diarrhea, vomiting, anorexia, nausea, headache.

Administration of zinc supplements in a minimal dose of 50 mg/day leads to copper deficiency along with reducing the activity of CuZnSOD enzyme (5). FNB/IOM Commitee settled limits for daily zinc suplementation by appreciating minimum quantity that induced adverse effects (*Lowest Observed Adverse Effect Level*- LOAEL) and also maximum quantity that doesn't cause adverse effects (*No Observed Adverse Effect Level* - NOAEL - Table IV).

IZiNCG Commitee recommends the same values for adults; as for children, values are higher, due to studies conducted in USA which showed absence of adverse effects at higher doses (31). Settlement of accurate values for NOAEL in children is difficult, due to lack of exhaustive data.

## CONCLUSIONS

Zinc is a micronutrient with multiple roles in human body, main cause of deficiency being inadequate food intake, in age groups such as: infants, children and pregnant women. Strategies for assuring daily zinc requirements include variation of diet by including foods with high zinc concentration and supplementation with zinc salts. Administration of zinc supplements proved to be efficient for human body growth and developement in foetal and postnatal state, also in prophylaxis and therapy of digestive and respiratory infections.

## REFERENCES

1. Moldovanu F. Micromineralele - nutrienţi esenţiali pentru sănătatea copilului. *Rev Medicina Modernă* 2005 ; 12 (7) ; 24-27.
2. Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 1961 ; 31 : 532-546.
3. *** World Health Organization. *The World Health Report*. Geneva, 2005.
4. *** Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington DC : National Academy Press, 2002.
5. King JC, Cousins RJ. Zinc. In : Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 271-285.
6. Hotz C, Brown KH. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004 ; 25 : 99-107.
7. Cousins RJ. Zinc. In : Bowman BA, Russell RM editors. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. Vol. 1. Washington D.C. : ILSI Press, 2006, 445-457.
8. MacDonald R.S. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr* 2000 ; 130 (5S Suppl) : 1500S-1508S.
9. Shah D, Sachdev HP. Zinc deficiency in pregnancy and fetal outcome. *Nutr Rev* 2006 ; 64 (1) : 15-30.
10. Mahomed K, Bhutta Z, Middleton P. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; (2) : CD000230.
11. Brown KH, Peerson JM, Allen LH. Effect of zinc supplementation on children's growth : A meta-analysis of intervention trials. *Bibl Nutr Dieta* 1998 : 76-83.
12. Overbeck S, Rink L, Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation : A single approach for multiple diseases. *Arch Immunol Ther Exp* 2008 ; 56 : 15-30.
13. Heyneman CA. Zinc deficiency and taste disorders. *Ann Pharmacother* 1996 ; 30 : 186-187.
14. Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Agren MS. Zinc in wound healing : theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen* 2007 ; 15 : 2-16.
15. Prasad AS, Mantzoros CS et al. Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults. *Nutrition* 1996 ; 12 (5) : 344-348.
16. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice-validity of zinc preparations. *Yakugaku Zasshi* 2008 ; 128 : 333-339.
17. Beers MH, Berkow R et al. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. XVIIIth ed. 2006 : 55.
18. Fung EB, Ritchie LD, Woodhouse LR, Roehl R, King JC. Zinc absorption in women during pregnancy and lactation : a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1997 ; 66 (1) : 80-88.
19. Lira PI et al. Effect of zinc supplementation on the morbidity, immune function and growth of low birth weight, full term infants in northeast Brazil. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 68 : 418 S.
20. Hambidge KM, Krebs NF. Zinc deficiency : a special challenge. *J Nutr* 2007 ; 137 : 1101-1105.
21. Wapnir RA. Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000 ; 130 (5S Suppl) : 1388S-1392S.
22. Brown KH et al. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of pre-pubertal children : a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2002 ; 75 : 1062.
23. *** American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada : vegetarian diets. *J Am Diet Assoc* 2003 ; 103 : 748-765.
24. Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses : A meta-analysis. *Pediatrics* 2007 ; 9 : 120-1130.
25. Kurugol Z, Akilli M, Bayram N, Koturoglu G. The prophylactic and therapeutic effectiveness of zinc sulphate on common cold in children. *Acta Paediatr* 2006 : 95 : 1175-1181.

26. Kurugol Z, Bayram N, Atik T. Effect of zinc sulfate on common cold in children : Randomized, double blind study. *Pediatr Int* 2007 ; 49 : 842-847.
27. Coles CL, Bose A, Moses PD et al. Infectious etiology modifies the treatment effect of zinc in severe pneumonia. *Am J Clin Nutr* 2007 ; 86 : 397-403.
28. Abdulhamid I, Beck FW, Millard S, Chen X, Prasad A. Effect of zinc supplementation on respiratory tract infections in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008 ; 43 : 281-287.
29. Fischer Walker CL, Black RE. Micronutrients and diarrheal disease. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 Suppl 1 : S73-77.
30. *** The United Nations Children's Fund/World Health Organization, WHO/UNICEF Joint Statement. *Clinical Management of Acute Diarrhoea*. Geneva, New York : 2004, 1-8.
31. Briefel RR et al. Zinc intake of U.S. population : findings from the third National Health and Nutrition Survey 1988-1994. *J Nutr* 2000 ; 130 : 1367 S.

## NOUTĂŢI

### DABIGATRAN VERSUS WARFARINĂ LA PACIENŢII CU FIBRILAŢIE ATRIALĂ

Studiul randomizat a comparat efectele administrării de Dabigatran cu administrarea de Warfarină pe o perioadă de 2 ani. Principalul obiectiv urmărit a fost apariţia complicaţiilor embolice manifestate sub formă de accident vascular cerebral (AVC) sau a embolismului sistemic. Au fost incluşi 18113 pacienţi cu fibrilaţie atrială din 44 ţări. Criteriile obligatorii au fost : fibrilaţie atrială documentată şi cel putin unul din următoarele caracteristici : AVC sau AIT în antecedente, fracţia de ejectie a ventricolului stâng < 40%, insuficienţă cardiacă clasa II NYHA – simptome cu cel mult 6 luni anterior intrării în studiu, vârsta peste 75 ani, vârsta între 65-74 ani asociată cu diabet zaharat, hipertensiune arterială şi boală coronariană. Administrarea Dabigatranului (doza de 110 mg x 2/zi) a fost asociată cu o rată similară de AVC sau embolism sistemic comparativ cu administrarea de Warfarină (doza 150 mg x 2/zi) dar cu o frecvenţă mai scăzută a incidentelor hemoragice (Connolly SJ, Ezecowich MD et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2009 ; 361 : 1139-1151).

*Ioana Dana Alexa*

### EFECTUL ALBIRII DENTARE ASUPRA ELIBERĂRII DE IONI DE MERCUR DIN RESTAURĂRILE CU AMALGAM

Albirile dentare reprezintă proceduri din ce în ce mai frecvent aplicate în cabinetele de medicină dentară dar şi auto-administrate de către pacienţi la domiciliu. Efectul agenţilor de albire asupra restaurărilor dentare deja existente în cavitatea orală este mai puţin cunoscut. Totuşi, este de presupus că fiind substanţe puternic oxidante, aceştia pot reacţiona cu suprafaţa unor materiale dentare. In cazul amalgamului, mecanismele prin care agenţii de albire interacţionează cu aliajul nu este bine înţeles dar este cunoscut faptul că rezultatul acestei interacţiuni este eliberarea de ioni de mercur. Autorii studiului au evaluat cantitatea de ioni de mercur eliberaţi din amalgamul dentar aflat în contact cu soluţii de peroxid de hidrogen 0%, 3,6%, 6%, respectiv 30%, timp de 1, 8, 48, respectiv 168 ore. Cantitatea de ioni a fost măsurată prin spectroscopie de masă. Pentru toate perioadele de contact s-au înregistrat cantităţi semnificativ mai crescute de ioni de mercur în cazul soluţiilor care au conţinut peroxid de hidrogen comparativ cu lotul în care soluţia de stocaj a fost apa distilată. Rezultatele studiului atrag atenţia asupra potenţialului toxic al albirilor dentare aplicate la pacienţii care prezintă multiple restaurări cu amalgam (Al-Salehi SK. Effects of bleaching on mercury ion release from dental amalgam. *J Dent Res* 2009 ; 88(3) : 239-243).

*Gianina Iovan*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

# TULBURAREA HIPERACTIVITATE / DEFICIT DE ATENŢIE ASPECTE CLINICE ŞI TERAPEUTICE

**Georgeta Diaconu[1], Ioana Grigore[1], M. Burlea[2]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Clinica a III-a Pediatrie
2. Clinica a V-a Pediatrie

ATTENTION-DEFICIT / HYPERACTIVITY DISORDER. CLINICAL AND TREATMENT ASPECTS (Abstract): Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) is a complex disorder. The onset of the disease is in childhood. The most important symptoms of ADHD are hyperactive, impulsive and inattention symptoms. In addition, children with this syndrome often have difficulties with other aspects of their learning, emotional modulation, organization, motivation, memory and other functions of the brain's management system. Drug medications, behavioral treatment and behavioral interventions at school are the most important aspects of treatment for ADHD syndrome. Key words: CHILD, HYPERACTIVE, IMPULSIVE AND INATTENTION SYMPTOMS

Tulburarea hiperactivitate/deficit de atenţie (ADHD) este o boală cronică cu impact asupra multor aspecte ale vieţii individului, inclusiv dificultăţi şcolare, probleme sociale şi o relaţie părinţi-copil tensionată. Nu numai copilul este afectat, ci şi părinţii, ceea ce determină apariţia problemelor în familie. Efectele ADHD asupra copiilor şi familiilor acestora variază de la perioada de preşcolar la cea de elev şi adolescent, diversele aspecte ale tulburării fiind semnificative în diferite etape ale vieţii.

Prevalenţa ADHD este estimată la 3-7% dintre copiii de vârstă şcolară (DSM IV).

## ISTORIC

Termenul de hiperkinezie a fost folosit pentru prima dată de anglo-saxoni pentru a descrie instabilitatea la copil, iar la începutul secolului XX aceeaşi autori au introdus conceptul de organicitate a sindromului (1,2,3). În anul 1902, Still utilizează noţiunea de ,,brain damage syndrome" pentru a descrie copiii cu hiperactivitate motorie exagerată în raport cu leziunile cerebrale. Hohman-Kennedy, în 1921, introduce termenul de ,,hiperkinezie" la copiii cu sechele după traumatism cranio-cerebral sau după encefalită epidemică. Strauss (1947) foloseşte termenul de „minimal brain damage" pentru a descrie tulburările de învăţare, de limbaj şi a funcţiilor cognitive asociate leziunilor organice cerebrale. Clement (1966) dezvoltă conceptul de „minimal brain dysfunction" care reuneşte instabilitate psihomotorie (tulburări de atenţie şi hiperactivitate motorie), tulburări de limbaj (oral şi / sau scris) şi anomalii neurologice discrete (1).

În 1980, DSM III individualizează pentru prima dată cele trei componente ale sindromului (hiperkinezie, tulburări de atenţie, impulsivitate), tulburările de atenţie fiind puse pe primul plan.

## ETIOLOGIE ŞI ASPECTE FIZIOPATOLOGICE

ADHD are etiologie multifactorială, combinând factori neurologici, genetici şi psihosociali. La pacienţii cu ADHD se presupune că există modificări în metabolismul monoaminelor, în funcţionalitatea circuitelor neuronale fronto-striate şi a circuitelor posterioare ale atenţiei. În prezent, cercetările de neuro-chimie se concentrează în trei direcţii cheie: chimia cerebrală (comunicarea neuron-neuron), structura cerebrală şi activitatea cerebrală din anumite regiuni. În ultimii ani cercetătorii au evidenţiat, în special prin studii neuro-imagistice, diferenţe în dezvoltarea şi activitatea cerebrală la pacienţii cu ADHD (4). Catecolaminele (noradrenalina, adrenalina şi dopamina) sunt implicate în menţinerea atenţiei normale şi de aceea regiunile SNC bogate în neuromediatori (cortexul prefrontal, sistemul limbic, organele de simţ şi lobul parietal, hipocampul, locus ceruleus, sistemul reticulat activator, nucleul acumbens şi striat) sunt implicate în fiziopatologia ADHD - fig. 1, fig. 2 (5).

Cercetările sugerează că nu există diferenţe la nivel cerebral în sinteza dopaminei şi noradrenalinei între persoanele normale şi cele diagnosticate cu ADHD. Efectul neuro-transmiţătorilor eliberaţi de către neuronul presinaptic la nivelul fantei sinaptice se corelează cu concentraţia şi durata lor de acţiune la acest nivel. În ADHD s-a observat o scădere a activităţii comunicării sinaptice datorită scăderii neuromediatorilor (fig. 3) (6).

Ernst (7) a demonstrat la copiii cu ADHD anomalii de prelucrare a dopaminei la nivelul regiunilor cerebrale mijlocii. Principala problemă pare a fi faptul că la cei cu ADHD dopamina şi noradrenalina nu sunt eliberate în ariile importante pentru funcţiile cognitive. Din acest punct de vedere ADHD poate fi considerată o problemă de chimie cerebrală şi de aceea medicaţia utilă va fi cea care stimulează eliberarea şi recaptarea lentă a acestor doi neurotransmiţători, deblocând unele porţi chimice ce facilitează transmiterea interneuronală. După administrarea acestor medicamente s-a observat neuroimagistic o creştere importantă a activităţii chimice la nivelul cortexului prefrontal, a regiunilor specifice subcorticale şi a cerebelului (4).

## TABLOU CLINIC

Tulburarea hiperactivitate / deficit de atenţie se caracterizează prin trei simptome importante: hiperactivitate, tulburare de atenţie şi impulsivitate (tab. I).

Pentru un diagnostic corect trebuie ca semnele de inatenţie, hiperactivitate şi impulsivitate să fie mai frecvente şi mai severe decât la alţi copii de aceeaşi vârstă, iar debutul lor trebuie să fie întotdeauna înaintea vârstei de 7 ani şi să dureze de cel puţin 6 luni.

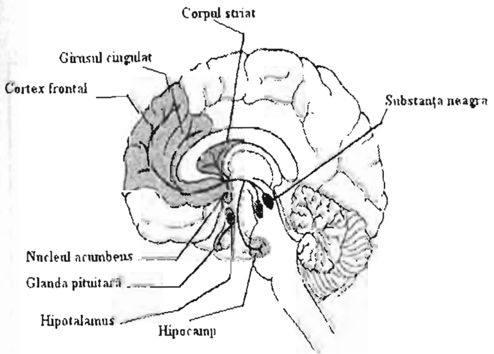


**Fig. 1.** Proiecţiile dopaminergice la nivel cerebral

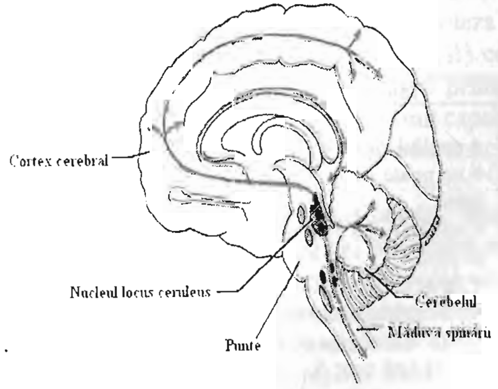


**Fig. 2.** Proiecţiile noradrenergice la nivel cerebral

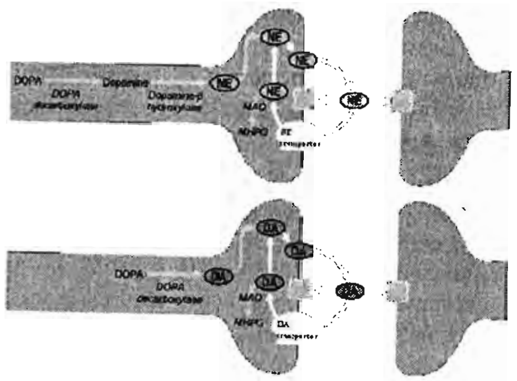


**Fig. 3.** Comunicarea sinaptică neuron-neuron în ADHD (NE=noradrenalină, DA=dopamină)

Conform DSM IV, pe baza acestor simptome, au fost descrise trei subtipuri clinice:

- **tip predominant de inatenţie** caracterizat prin persistenţa simptomelor de inatenţie cel puţin 6 luni, în timp ce celelalte simptome de hiperactivitate-impulsivitate sunt reduse;
- **tip predominant hiperactiv - impulsiv** definit de persistenţa a 6 sau mai multe simptome de hiperactivitate-impulsivitate cel puţin 6 luni, în timp ce simptomele de inatenţie sunt mai puţin de 6;
- **tip combinat** caracterizat prin prezenţa a 6 sau mai multe simptome de inatenţie şi de hiperactivitate-impulsivitate pentru cel puţin 6 luni.

În ADHD nu există investigaţii de laborator sau semne neurologice specifice, astfel că diagnosticul se bazează pe o anamneză riguroasă cu regăsirea celor trei simptome caracteristice şi evaluări adiţionale (teste QI, teste ale performanţelor şcolare, teste pentru tulburări de învăţare, evaluări logopedice).

De asemenea, pentru diagnostic sunt importante rapoartele cu privire la comportamentul copilului provenind din surse multiple, în special părinţi şi profesori.

## DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Tulburarea hiperactivitate / deficit de atenţie trebuie diferenţiată de:

- comportamentul normal al copilului mic care prin energia şi activitatea sa poate fi obositor pentru anturaj. Întotdeauna trebuie să se ia în consideraţie capacitatea intelectuală a copilului, ştiindu-se că cei cu un QI redus prezintă frecvent semne de inatenţie, mai ales dacă urmează cursuri şcolare neadaptate posibilităţilor intelectuale.
- tulburările de conduită şi comportamentul opoziţionist, ceea ce uneori este dificil, deoarece unii copii cu ADHD pot prezenta în evoluţie atitudini opoziţioniste faţă de obligaţiile şcolare sau familiale care necesită perseverenţă.
- sindromul Gilles de la Tourette, deoarece în unele cazuri ticurile pot fi precedate de hiperkinezie sau tulburări de atenţie.

TABELUL I
Principalele simptome din ADHD

| Hiperactivitate | Tulburare de atenţie | Impulsivitate |
|---|---|---|
| ◆ copilul aleargă peste tot<br>◆ nu poate sta liniştit sau se agită<br>◆ nu poate sta aşezat când i se cere<br>◆ nu se poate juca în linişte<br>◆se angajează în permanenţă în activităţi fizice periculoase fără să ţină cont de consecinţele posibile | ◆copilul nu se concentrează asupra activităţii şcolare sau a altor activităţi ce necesită o atenţie susţinută<br>◆este uşor distras de stimulii externi<br>◆ frecvent pare să nu asculte ceea ce i se spune<br>◆ pierde uşor obiectele necesare activităţilor şcolare sau pe care le desfăşoară la domiciliu<br>◆ frecvent nu termină temele începute. | ◆ copilul nu-şi aşteaptă rândul în cadrul activităţilor colective<br>◆se grăbeşte să dea răspunsul la întrebări<br>◆ în general nu se conformează ordinelor primite<br>◆ trece cu uşurinţă de la o activitate la alta<br>◆ nu ştie să-şi organizeze munca<br>◆ întrerupe frecvent activitatea celor din jur. |

- tulburarea pervazivă de dezvoltare.
- schizofrenie sau alte tulburări psihotice.
- tulburări afective şi anxioase.
- retard mental.
- modificarea personalităţii datorată unei condiţii medicale generale (encefalită/rombencefalită, meningite bacteriene, sindrom Reye, traumatisme craniene) sau abuzului de droguri sau a unor medicamente (bronhodilatatoare, isoniazidă).

## MANIFESTĂRI ASOCIATE

Sindromul ADHD este complex, în cadrul tabloului clinic pot exista tulburări multiple ale funcţiei cognitive. Copiii cu acest sindrom pot prezenta frecvent probleme de învăţare, tulburări emoţionale, ale funcţiilor sociale sau de comportament. Numeroase studii au demonstrat că o persoană cu ADHD prezintă risc crescut pentru alte probleme psihiatrice ca depresia sau anxietatea.

Tannock (8) a demonstrat că un procent de 5-10% din copii pot avea anxietate, în timp ce la cei cu ADHD procentul este de 6 ori mai mare. Într-un studiu privind tratamentul multimodal al copiilor cu ADHD (9), 70% dintre pacienţii cu vârste cuprinse între 7-9 ani întruneau criteriile de diagnostic din DSM IV pentru cel puţin una din următoarele afecţiuni: tulburare opoziţionist-sfidătoare (40%), anxietate (34%), tulburări de conduită (14%), ticuri (11%), tulburări afective/depresie (4%), manie/hipomanie (2%). Studiul MTA a inclus numai copii diagnosticaţi cu forme de ADHD combinate, cei cu simptome minore de hiperactivitate sau impulsivitate fiind excluşi. La rândul său, Bird (10) a studiat prezenţa altor afecţiuni psihiatrice pe un lot de copii cu vârste cuprinse între 9-16 ani, diagnosticaţi cu ADHD, raportând prezenţa simptomelor depresive la 48%, de 12 ori mai mult decât incidenţa depresiei în studiul MTA la bolnavii cu vârsta sub 9 ani.

Brown (11) consideră că tulburările de învăţare apar de 2-3 ori mai frecvent la copiii cu ADHD decât în populaţia generală. Biederman (12) raportează prezenţa sindromului ADHD la 30 % dintre pacienţii de vârstă preşcolară cu probleme de limbaj. Mayes (13) constată că 70% din copiii cu ADHD întrunesc criteriile de diagnostic pentru cel puţin o problemă de învăţare, raportând la 27% din bolnavi tulburări de citire, la 31 % probleme în efectuarea calculelor matematice, iar la 65% tulburări de scris. Brown (11) consideră că problemele de memorie joacă un rol important atât în ADHD, cât şi în tulburările de învăţare.

## TRATAMENT

Cel mai important aspect al tratamentului în ADHD este educarea pacientului şi a familiei acestuia despre natura afecţiunii sale şi modurile de tratament pentru a putea creşte complianţa, asigurând astfel succesul terapeutic.

Deoarece sindromul ADHD se datorează în special unei perturbări chimice la nivel cerebral este normal ca în marea majoritate a cazurilor, cel mai eficace mod de a ameliora simptomatologia să fie reprezentat de modificarea chimiei cerebrale. În prezent nu există un tratament care să vindece ADHD, totuşi medicaţia reuşeşte să amelioreze simptomele în 80-90% din cazuri (11). Într-un studiu publicat în 1996, Krusch a observat că tratamentul medicamentos îmbunătăţeşte la copiii cu ADHD concentrarea, viteza de reacţie şi controlul acţiunilor. Brown (11) consideră că pacienţii cu ADHD care primesc diferite scheme medicamentoase sunt capabili să ignore factorii externi şi rămân concentraţi pentru mai mult timp.

**Amfetamina** (AMP) acţionează asupra sinapselor catecolaminergice, eliberează neurotransmiţătorii din terminaţiile presinaptice, micşorează recaptarea lor în aceste terminaţii şi inhibă inactivarea intraneuronală de către monoaminooxidază. Volkow (15) consideră că la persoanele la care există o insuficienţă cronică în eliberarea dopaminei în fanta sinaptică, AMP este mai utilă decât metilfenidatul, deoarece nu numai că încetineşte recaptarea dopaminei, dar îi facilitează eliberarea din celulele care o stochează. În tratamentul sindromului ADHD la copiii de vârstă şcolară AMP determină ameliorarea stării de nelinişte şi agitaţie psihomotorie şi creşterea capacităţii de atenţie fără a influenţa procesul de învăţare. Doza uzuală este de 18-27 mg/zi.

**Metilfenidatul** (MPH) este un compus chimic înrudit cu amfetamina, cu proprietăţi psihomotorii mai slabe şi acţiuni periferice modeste. Volkow (15) a demonstrat că după administrarea orală în doze terapeutice, MPH realizează un vârf de concentraţie la nivel cerebral în 16-19 minute şi blochează mai mult de 50% din transportorii de dopamină la acest nivel, ceea ce permite rămânerea pentru mai mult timp a dopaminei în fanta sinaptică, favorizând comunicarea interneuronală. Doza iniţială recomandată la copiii de vârstă şcolară este de 5 mg/zi şi poate fi crescută în funcţie de răspunsul clinic cu 5 mg până la maxim 60 mg/zi, în două sau trei prize. Pentru pacienţii de vârstă preşcolară Greenhill (16) recomandă o doză de iniţiere de 1,25 mg ce poate fi crescută în funcţie de necesităţi până la 7,5 mg de trei ori/zi. Chelonis (17) a evidenţiat o îmbunătăţire semnificativă a memoriei şi autocontrolului la copiii cu ADHD trataţi cu metilfenidat.

**Atomoxetina** (ATMX) este un inhibitor înalt selectiv al recaptării de noradrenalină care acţionează prin blocarea selectivă a transportorului recaptării presinaptice acesteia şi creşterea concentraţiei în fanta sinaptică, facilitând astfel transmiterea anterogradă a impulsului neurochimic. Studii recente au demonstrat că ATMX creşte disponibilitatea noradrenalinei şi a dopaminei extracelular până la o concentraţie maximă de 300 +/- 17% faţă de nivelul bazal (18). Aceeaşi cercetători au observat că ATMX nu modifică dopamina la nivelul altor structuri cerebrale (nucleul striat şi accumbens), deci nu are potenţial de adicţie şi nici efecte de producere a ticurilor motorii. Administrată pe cale orală ATMX are o absorbţie rapidă, Cmax plasmatică fiind atinsă în 1-2 ore de la ingestie. ATMX influenţează toate cele trei simptome principale ale ADHD. Efectul asupra comportamentului se menţine după dispariţia plasmatică a ATMX datorită diferenţelor de farmacocinetică cerebrală şi plasmatică şi menţinerii efectelor asupra transportorului noradrenalinei. Michelson (19) studiind eficacitatea ATMX la 171 copii diagnosticaţi cu ADHD cu vârste cuprinse între 6-16 ani constată că ATMX realizează un control eficient asupra principalelor semne clinice. Doza iniţială este de 0,8 mg/kg/zi pentru 3 zile şi poate fi crescută în funcţie de răspunsul clinic până la 1,2 mg/kg/zi, doza maximă fiind 1,8 mg/kg/zi. Cele mai frecvente efecte secundare raportate au fost de ordin digestiv, dar au scăzut în intensitate după prima săptămână de tratament. Pe durata tratamentului este necesară monitorizarea tensiunii arteriale, pulsului, greutăţii şi taliei.

**Antidepresivele triciclice** (TCAs) inhibă recaptarea noradrenalinei şi/sau serotoninei la nivel central şi periferic. În tratamentul ADHD sunt utile în ameliorarea hiperactivităţii şi impulsivităţii, dar în general nu influenţează inatenţia (11). Doza iniţială este de 25 mg/zi şi poate fi crescută treptat până la 5 mg/kg/zi.

**Antihipertensivele** de tipul clonidinei şi guanfacinei pot fi utile în reducerea hiperactivităţii şi impulsivităţii la copiii cu ADHD, dar nu influenţează tulburările cognitive asociate. Doza uzuală recomandată este de 0,05-0,4 mg/zi pentru clonidină şi de 0,5-3 mg/zi pentru guanfacină (20). În timpul tratamentului este necesară monitorizarea tensiunii arteriale şi control electrocardiografic.

În sindromul ADHD tratamentul medicamentos nu este suficient pentru a îmbunătăţi activitatea şcolară, relaţiile sociale şi interfamiliare. De aceea, intervenţia psihologică, psihosocială şi educaţională joacă un rol important.

## CONCLUZII

Tulburarea hiperactivitate / deficit de atenţie este o afecţiune neurobiologică cronică care debutează la copil, dar poate persista până la vârsta adultă.

Clinic există trei subtipuri: tipul combinat, tipul predominant de inatenţie şi tipul predominant hiperactiv/impulsiv.

Diagnosticul trebuie să fie cât mai precoce pentru a se interveni imediat terapeutic în scopul limitării impactului pe termen lung al bolii.

Terapia este în general combinată şi vizează tratamentul medicamentos pe lângă metodele comportamentale instituite în familie şi şcoală.

## BIBLIOGRAFIE

1. Vallée L. Hyperkinésie de l'enfant – diagnostic, principes de traitement. *Rev Prat* 1992; 42, 11.
2. *** American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* (*DSM III*). Washington DC: 1980.
3. *** American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. (*DSM IV*). Washington DC: 1994.
4. Anderson CM, Polcari A et al. Effects of Methylphenidate on Functional Magnetic Resonance Relaxometry of the Cerebellar Vermis in Boys with ADHD. *Am J Psych* 2001; 59 (8): 1322-1328.
5. Hyman EH, Nestler EJ. *The Molecular Foundations of Psychiatry*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1993, 74-79.
6. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35 (3): 264-272.
7. Ernst MA, Zametkin AJ. High midbrain DOPA accumulation in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Am J Psych* 1999; 156 (8): 1209-1215.
8. Tannock R, Brown TE. Attention Deficit disorders with learning disorders in children and adolescents. In: *Attention Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults*. Brown TE editor. Washington DC: American Psychiatric Press, 2000; 231-295.
9. *** MTA Cooperative Group. A fourteen – month randomized clinical trial of treatment strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psych* 1999; 56: 1073-1086.
10. Bird HR, Gould S. Patterns of diagnostic comorbidity in a community sample of children aged nine throught sixteen years. *J Am Acad Child Adolescent Psych* 1993; 32 (2): 361-368.
11. Brown TE. *Attention Deficit Disorders*. Yale University Press, Health &Wellnes, 2006.
12. Biederman J, Faraone S. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolescent Psych* 1996; 35 (3): 343-351.
13. Mayers SD, Calhoun SL. Learning disabilities and ADHD: overlapping spectrum disorders. *J Learn Disab* 2000; 35 (5): 417-424.
14. Krusch DA, Klorman R. Methylphenidate slows reactions of children with Attention-Deficit disorder during and after an error. *J Abnormal Child Psychol* 1996; 24 (5): 633-650.
15. Volkow ND, Fowler JS. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *J Attention Disorders* 2002; 6 (supplement 1): S31-S43.
16. Greenhill L. Outcome Results from NIMH Multi-Site Preschool ADHD Treatment Study. Symposium presented at the Fifty-first Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Washington DC, 2004.
17. Chelonis JJ, Edwards MC. Stimulant Medication Improves Recognition Memory in Children Diagnosed with Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2002; 10 (4): 400-407.

18. Spencer TJ, Kratochvil CJ, Sangal RB et al. Effects of atomoxetine on growth in children with ADHD following up to five years of treatment. The 53rd Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry : October 24-29. San Diego, CA, 2006.
19. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M et al. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Chil Adolsc Psychiatry*. 2004 ; 43 : 896-904.
20. Wilens TE. Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder across the life-span. *Ann Review Med* 2002 ; 53 : 113-131.

## NOUTĂŢI

### RELAŢIA ÎNTRE PREZENŢA AUTOANTICORPILOR ÎMPOTRIVA TROPONINEI ŞI FUNCŢIA SISTOLICĂ A VENTRICULUI STÂNG

Prezenţa autoanticorpilor împotriva troponinei I (cTnI-Ab) a fost semnalată că ar induce dilataţie şi disfuncţie miocardică, în experimentele efectuate pe animale de laborator. Imunizarea cu cTnI a indus inflamaţie şi fibroză la nivelul miocardului. Aceleaşi modificări sunt studiate recent şi la pacienţii cu sindroame coronariene acute. Anticorpii anti-cTnI şi anti-cTnT au fost măsuraţi în ser la 272 pacienţi cu cardiomiopatie dilatativă şi la 185 pacienţi cu cardiopatie ischemică. Ulterior, în studiu au fost introduşi şi 108 pacienţi care au suferit un infarct acut de miocard. Parametrii cardiaci au fost evaluaţi prin rezonanţă magnetică, la 4 zile şi apoi la 6-9 luni de la debutul infarctului de miocard. 7% dintre pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă neischemică şi 9,2% dintre pacienţii cu cardiomiopatie ischemică au avut un titru al anticorpilor anti-cTnI de tip IgG cu valori patologice de peste 1/160. Titrul anticorpilor IgG anti-cTnT a depăşit valoarea limită de 1/160 la 1,7% din pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă şi la 0,5% dintre cei cu cardiomiopatie ischemică. Postinfarct de miocard, lipsa anticorpilor anti-TnI s-a asociat cu o ameliorare semnificativă a funcţiei sistolice (creşterea fracţiei de ejecţie şi a volumului bătaie) la 6-9 luni de la debutul infarctului de miocard (Leuschner F, Li J et al. Absence of auto-antibodies against cardiac troponin I predicts improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008 ; 29 (16) : 1949-1955).

*Corina Dima-Cozma*

### TRISOMIA XYY - CAUZĂ DE INFERTILITATE MASCULINĂ

El-Dahtory şi Elsheikha au analizat retrospectiv un lot de 132 de bărbaţi cu sterilitate, care au fost investigaţi în Spitalul Academic al Universităţii din Mansoura Egipt. La toţi pacienţii a fost efectuată ancheta familială şi a fost realizat examenul fizic pentru a exclude cauze anatomice. De asemenea, au fost efectuate teste hormonale (FSH, LH, testosteron) şi explorarea microbiologică a urinei şi lichidului seminal. Toţi pacienţii au beneficiat de examen cromosomic clasic cu marcaj de tip G şi de explorare prin tehnica FISH pentru evidenţierea gonosomilor X şi Y. Autorii au identificat 4 persoane cu cariotip 47,XYY şi anomalii de spermatogeneză (oligo- sau azoospermie). Nivelul testosteronului a variat de la scăzut la normal, în timp ce hormonii gonadotropi au avut valori de la normal la crescut. Toţi cei 4 bărbaţi au fost descendenţii unor cupluri consanguine. În discuţii, cei 2 cercetători au relevat că trisomia XYY este mai frecvent depistată la bărbaţii cu tulburări de reproducere, dar că anomalia, de obicei, nu cauzează sterilitate. O posibilă explicaţie a sterilităţii la cele 4 cazuri prezentate în acest articol ar putea fi corelată cu prezenţa consanguinităţii, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica această problemă (El-Dahtory F, Elsheikha HM. Male infertility related to an aberrant karyotype 47,XYY : four case reports. *Cases J* 2009 ; 2 : 28-31).

*E.V. Gorduza*

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE***

**ACTUALITĂŢI**

# EUTANASIA/SUICIDUL ASISTAT. ASPECTE ETICE ŞI SOCIO-RELIGIOASE

**V. Chiriţă[1], Roxana Chiriţă[1], Lavinia Duică[2], Gh. Talau[2]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Clinica de Psihiatrie
Universitatea „Lucian Blaga" Sibiu
Facultatea de Medicină "V. Papilian"
2. Clinica de Psihiatrie

EUTHANASIA/ASSISTED SUICIDE. ETHICAL AND SOCIO-RELIGIOUS ASPECTS (Abstract) : Euthanasia/Assisted Suicide are viewed differently by moral and religious references. In a religious way, cardinal confessions (Christianity, Judaism, Islamism, Buddhism) condemn euthanasia/assisted suicide and, in the same time have a more relaxed attitude regarding passive euthanasia. Other aspects of euthanasia regard financial/economic and ethical-medical considerations. All these contradictory standpoints are expressed in some legal acts that make specifications on the concept of "euthanasia" - Oregon's Death with Dignity Act (1994) and Netherlands's Euthanasia Law (2001). **Key words** : EUTHANASIA, ASSISTED SUICIDE

Dacă moartea rămâne un eveniment aflat în afara controlului uman, se fac eforturi din ce în ce mai mari pentru ca procesul morţii să fie stăpânit prin mijloace accesibile omului şi de aceea discuţiile ce privesc acest topic sunt exploatate intens de domeniul medical, precum şi cel al tehnologiilor de prelungire sau stopare a vieţii. Decizia de a utiliza aceste tehnologii este de natură morală, dar şi religioasă deoarece interesează viaţa ca punct de intersecţie a condiţiei noastre umane, existenţiale şi ontologice.

În prezent, tot mai mult se discută despre oportunitatea încetării vieţii în mod intenţionat în condiţiile existenţei unor condiţii nefavorabile.

## DEFINIRE CONCEPTUALĂ

Eutanasia (lb. greacă = moarte uşoară) este un concept dificil de conturat în contextul medical actual ca urmare a unei problematici complexe de ordin socio-uman ce ia naştere la graniţa între viaţă şi moarte.

Eutanasia este definită ca fiind administrarea unui agent letal în scopul eliberării pacientului de povara unei suferinţe incurabile sau intolerabile (1). Majoritatea definiţiilor emise de publicaţii de seamă se concentrează asupra aspectului instrumental, lăsând descoperite o seamă de aspecte etice, psihologice, teologice, filozofice.

Există şi definiţii cu un grad crescut de comprehensibilitate ale acestui fenomen, în acest sens notându-se înţelesul fenomenului de către Enciclopedia Ştiinţelor Sociale şi Comportamentale care ia în considerare existenţa mai multor tipuri de eutanasie :

- *eutanasia indirectă* - suprimarea durerii prin metode paleative cu scurtarea vieţii ;
- *eutanasia pasivă* - renunţarea la măsurile medicale de susţinere a vieţii pentru

suspendarea suferinţei pacientului;

- *suicidul asistat* sau *eutanasia activă* - grăbirea morţii pentru scurtarea suferinţei.

Atât eutanasia activă cât şi eutanasia pasivă sunt clasificate în:

- *eutanasie non-voluntară* care se face fără a exista o cerere a pacientului;
- *eutanasie voluntară* ce are loc la cererea pacientului (2).

Noţiunea de suicid asistat şi eutanasie activă sunt văzute de unii eticieni ca noţiuni distincte, iar de alţii ca având o moralitate similară deoarece ambele conduc la abuz, ambele implică medicul în moartea pacientului şi ambele privesc obiecţii ale morţii intenţionate. Alţi comentatori conferă eutanasiei active un grad crescut de imoralitate, suicidul asistat fiind inclus în problematica principiului autonomiei.

O întoarcere în timp la izvoarele străvechi de înţelepciune descoperă un reper important al învăţăturilor medicale tradiţionale - Jurământul lui Hippocrate - care face referire la această problematică relativ recentă prin următoarea frază: *"nu voi da niciodată un medicament fatal oricui cere acest lucru, nici nu voi da sfaturi în acest sens"*. Este de remarcat faptul că, deşi în acele timpuri în care remediile terapeutice nu aveau de departe eficacitatea medicamentelor din vremea noastră, suicidul asistat şi eutanasia erau văzute ca fiind incompatibile cu profesia de medic, erau considerate de fapt acte medicale nelegitime. Se poate considera că legalizarea unor astfel de acte ar reprezenta o schimbare dramatică şi profundă a eticii tradiţionale a practicii medicale.

## ASPECTE RELIGIOASE

Cele trei religii monoteiste ce îşi exercită în plan global puterea de influenţă -creştinismul, iudaismul şi islamismul – au o viziune comună despre sfârşitul vieţii.

În primul rând este vorba de principiul suveranităţii, conform căruia viaţa noastră este creaţia lui Dumnezeu şi trebuie să se întoarcă la Dumnezeu. Astfel, atât naşterea cât şi moartea sunt de origine divină şi decizia de întrerupere a vieţii trebuie să aparţină Creatorului, adică lui Dumnezeu. Un alt principiu, clamat de cele trei religii monoteiste, este faptul că am fost capacitaţi de către Dumnezeu să îi apărăm lucrarea sa ce priveşte împlinirea scopului divin. Acest tip de responsabilitate implică luarea unor decizii care pot influenţa scopul divin (de ex, adoptarea deciziei potrivite *vis-a-vis* de justeţea actului terapeutic). Demnitatea persoanei, legată de noţiunea de *"self"* reprezintă o altă valoare fundamentală a celor trei credinţe tradiţionale. Principiul *"self-ului"* este constituit de raţionalitatea, libertatea şi capacitatea de decizie a persoanei, de integritatea sa corporală, precum şi de relaţiile cu ceilalţi. Aceste caracteristici sunt în legătură cu responsabilitatea umană ce se adresează momentului sfârşitului vieţii.

Având în vedere aceşti parametri morali, individul muribund precum şi medicul care asistă afecţiunea terminală pot să decidă părăsirea suportului vieţii în condiţiile în care continuarea acesteia (prin procedee tehnologice) ar reprezenta un atac al demnităţii umane. Trebuie făcută însă diferenţierea de inducerea morţii prin administrarea unei substanţe letale, fapt blamabil din punct de vedere religios. Există însă şi unele nuanţe ale acestor consideraţii de ordin moral-religios. Se notează, din partea protestantismului sau iudaismului reformat, un accent deosebit asupra demnităţii individului - *libertatea de alegere* - ceea ce conduce la o atitudine permisivă cu privire la suicidul asistat, respectiv eutanasie. La cealaltă extremă se situează religia romano-catolică ce asociază punerea în discuţie a legiferării eutanasiei cu existenţa unei "culturi a morţii" în defavoarea protejării vieţii din societăţile occidentale, ce presupune liberalizarea avortului, pedeapsa cu moartea, războaiele.

În hinduism şi budism, fiinţele umane sunt prinse într-un ciclu neîntrerupt al renaşterii şi reîncarnării (*karma-sansara*). Odată cu evenimentul morţii se produce detaşarea de lumea materială şi eliberarea spiritului. Ca regulă generală, suicidul este văzut ca un act condamnabil, dar se fac unele distincţii între motivele ce privesc propria nefericire (diverse pierderi, probleme financiare) şi cele care vizează motive spirituale (de ex. protecţia celorlalţi *vis-a-vis* de inconvenientele aduse de boală). În primul caz suicidul este condamnabil deoarece reflectă ignoranţa individului asupra naturii şi destinului uman, cu capturarea individului în ciclul karmic viaţă-moarte-renaştere, fără a se putea produce eliberarea spiritului. În al doilea caz se arată o permisivitate asupra suicidului, deoarece individul demonstrează că este capabil de o iluminare spirituală. De asemenea, suicidul este acceptat în condiţiile în care există o suferinţă fizică ce influenţează luciditatea şi controlul de sine, considerându-se astfel că individul nu este conştient de apropierea morţii, iar acest lucru împietează realizarea unei renaşteri corespunzătoare (3).

## ASPECTE ETICE

În ceea ce priveşte opiniile unor eticieni, acestea au ca numitor comun consideraţiile dezaprobatoare asupra oportunităţii eutanasiei active, în timp ce eutanasia pasivă beneficiază de girul multora dintre ei.

Unii se tem că orice concesie minoră în privinţa eutanasiei poate conduce la o cascadă de consecinţe dăunătoare. Astfel, dacă se judecă că viaţa nu merită să fie trăită, de vreme ce este ameninţată de o condiţie medicală severă, există pericolul creării unui precedent în această speţă (4).

În aceeaşi direcţie sunt şi referirile la Holocaust care aduc în atenţie existenţa unor criterii arbitrare de taxare a oportunităţii continuării vieţii (de ex. speranţa de viaţă) care pot categorisi oamenii în fiinţe care merită sau nu să trăiască, conform doctrinei naziste care împarte rasa umană în superioară şi inferioară (5).

Unii eticieni se tem că dacă eutanasia este aprobată de către instituţiile religioase sau de guvern, atunci persoanele în vârstă sau cele care au o boală în fază terminală pot pierde, în mod direct sau indirect privilegiul de a continua o viaţă lipsită de productivitate. În acest sens, odată ce lucrurile ar lua o astfel de turnură, în cazul suicidului asistat, justificările asupra actului ar trebui să aparţină celui care refuză să asiste suicidul (6).

## ASPECTE SOCIALE

Alte consecinţe ale eutanasiei privesc aspectul financiar al problemei. De exemplu, se cunoaşte faptul că suferinţa prelungită (de ordin fizic şi/sau mental) presupune cheltuieli mari şi acest lucru ar putea conduce la presiuni din partea companiilor de asigurare sau a rudelor persoanelor aflate în suferinţă pentru a curma viaţa acestora.

În mod similar, consideraţii economice ar putea influenţa deciziile medicale în ceea ce priveşte optarea pentru tratamente scumpe, cu grad crescut de incertitudine al rezultatului terapeutic. Pacienţii înşişi au în vedere latura financiară a suferinţei lor şi gândind la această povară ce apasă asupra familiei pot adopta decizia de întrerupere voită a vieţii. În acest fel, candidaţii pentru eutanasie pot proveni în mare măsură din rândul celor cu venituri modeste. În plus, pacienţii în fază terminală sunt cuprinşi adeseori de sentimente de vină *vis-a-vis* de eforturile întreprinse de către familie, dar şi de sentimente de disperare, anxietate, deznădejde ce însoţesc boala şi care induc ideile de sinucidere (7).

## RELAŢIA MEDIC-PACIENT

Un alt aspect particular ce contravine suicidului asistat şi eutanasiei priveşte relaţia medic-pacient prin faptul că pacientul se poate gândi că medicul curant nu se angajează cu toată fiinţa, împreună cu el în lupta dură împotriva morţii, dat fiind faptul că există şi alte alternative (8).

Date fiind aceste controverse cu privire la eutanasie, a fost avansată ideea conform căreia este indicat a găsi acele motivaţii care conduc pacientul să gândească la moarte şi, în consecinţă, să se găsească măsurile de ordin medical care să acţioneze asupra acestor motivaţii. Strategiile terapeutice, menite să reducă disconfortul intens resimţit de aceşti bolnavi, se referă la găsirea remediilor împotriva durerii (tip medicaţie, doze potrivite) chiar cu preţul apariţiei adicţiei şi împotriva angoasei ce circumscrie anticipaţia morţii (consiliere, medicamente antidepresive), precum şi asigurarea măsurilor de îngrijire personală. Din moment ce nu există disconfort fizic şi emoţional, este foarte puţin probabil să existe cererea de eutanasie. Uneori, pacienţii trăiesc o spaimă intensă la gândul unor tratamente invazive, de aceea poate fi necesară şi asigurarea pacientului că nu vor fi supuşi unor astfel de măsuri drastice, ci dimpotrivă se va urma cursul natural (9).

## ASPECTE LEGISLATIVE

Cu toate aceste argumente potrivnice eutanasiei şi, în special, suicidului asistat, dezbaterile pe această temă continuă. Susţinerea argumentelor pro-eutanasie şi-au găsit expresie în unele acte legislative din Olanda (Legea eutanasiei din Olanda-2001), respectiv statul Oregon (Actul morţii cu demnitate din statul Oregon-1994), acte prin care se recunoaşte dreptul omului de a-şi curma viaţa. Dacă prima lege menţionată prevede implicarea activă a medicului în acest act prin injectarea unei substanţe în doză letală în baza unei declaraţii prin care se solicită eutanasia, al doilea legalizează eutanasia indirectă prin administrarea de către persoana în cauză a unui medicament cu efect letal, prescris în acest scop (10). În acest context – medico-social, religios şi etico-filozofic – eutanasia continuă să fie o temă de actualitate dată fiind lupta permanentă a omului cu moartea şi durerea, luptă ce implică practicile medicale, gândirea religioasă şi filozofică, într-un cuvânt conştiinţa umană.

## BIBLIOGRAFIE

1. *** American Medical Association. *Professionalism : E-2.21 Euthanasia*, 1994.
2. Birnbacher D. Euthanasia. In : Smelser NJ, Baltes PB editors. *International Encyclopedia of the Social and Behavioral Sciences*. New York : Elsevier, 2001, 4933-4936.
3. Campbell CS. Euthanasia and religion. *UNESCO Courier*, 2000.
4. May WE et al. Feeding and hydrating the permanently unconscious and other vulnerable persons. *Issues in Law & Medicine* 1987 ; 3 : 203-217.
5. Jakobovits I. Ethical problems regarding the termination of life. In : Meier L editor. *Jewish Values in Bioethics*. New York : Human Sciences Press Inc., 1986.
6. Dorff N. Assisted Suicide. *J Law & Religion* 1998 ; 13 : 263-287.
7. Pellegrino ED. The false promise of beneficent killing. In : Emanuel LL editor. *Regulating How We Die : The Ethical, Medical, and Legal Issues Surrounding Physician- Assisted Suicide*. Cambridge : Harvard University Press, 1998.
8. Bleich JD. *Bioethical Dilemmas : A Jewish Perspective*. New Jersey : KTAV Publishing House Inc., 1998.
9. Young R. *Medically Assisted Death*. Cambridge : Cambridge University Press, 2007.
10. Lewis P. *Assisted Dying and Legal Change*. Oxford : Oxford University Press, 2007.

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2009 – vol. 113, nr. 3*

*MEDICINĂ INTERNĂ - PEDITRIE*

**ARTICOLE ORIGINALE**

# MODEL DE STUDIU A RIGIDITĂŢII ARTERIALE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENŢIALĂ

**Viviana Aursulesei, Georgeta Datcu, M. D. Datcu**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Medicală Cardiologică

A MODEL FOR STUDYING ARTERIAL STIFFNESS IN ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION (Abstract) : Arterial stiffness (AS) is a complex parameter, which can be assessed by non-invasive methods. Our study demonstrates the usefulness of an integrative model for measuring the components of the AS. **Material and method** : The AS was prospectively studied before and after 6 and 12 months of antihypertensive treatment in 92 hypertensive patients and 50 matched normotensives. The studied parameters were pulse wave velocity (PWV), pulse pressure, indices of vascular compliance assessed by vascular ultrasound (b index and strain) and the systolic volume index/PP ratio (SVI/PP). **Results** : All parameters of AS have a favourable evolution after 12 months of antihypertensive treatment and the normalization of the blood pressure. The central parameters have a different behavior compared with the peripheral AS, probably in relation with the arterial structure. The ratio SVI/PP is useful for studying the ventricular-arterial coupling. **Conclusion** : An integrative model for studying AS and a prospective follow-up is useful and necessary in essential arterial hypertension. **Key words** : ARTERIAL STIFFNESS, ARTERIAL HYPERTENSION, PULSE WAVE VELOCITY, β INDEX, SYSTOLIC VOLUME INDEX/PP RATIO.

Conceptul actual de rigiditate arterială (RA) susţine rolul activ al arterelor de conductanţă în controlul tensiunii arteriale. Principiile acestei teorii sunt dezvoltate de McDonald, Nichols şi O'Rourke în cadrul *"modelului hemodinamic nonliniar"* (1,2). Pentru prima dată se ridică problema definirii tensiunii arteriale (TA) ca suma între o componentă constantă (TA medie) şi o componentă pulsatilă numită TA diferenţială ("pulse pressure" - PP). Conform aceleaşi teorii, presiunea pulsatilă şi TA sistolică sunt determinate de ejecţia ventriculară, de complianţa arterială şi de durata, intensitatea undei de puls reflectate (2).

Rigiditatea arterială este un termen generic, folosit pentru caracterizarea calitativă, globală a proprietăţilor elastice intrinseci ale peretelui arterial. Măsurarea exactă necesită exprimare cantitativă. Heterogenitatea funcţională a sistemului arterial este motivul pentru care studiul RA nu poate fi efectuat cu ajutorul unui singur parametru (3). Cu alte cuvinte, proprietăţile vâsco-elastice ale unui segment arterial nu pot fi extrapolate altui segment. Din acest motiv :

- măsurarea RA poate fi realizată în mod direct doar local sau regional. La nivel sistemic RA nu poate fi decât estimată din modele ale circulaţiei (2) ;
- cuantificarea este realizată prin indici multipli, ceea ce traduce lipsa unei metode ideale pentru diagnostic. Nici unul dintre parametri nu s-a dovedit superior atunci când este utilizat separat, şi pentru fiecare există dificultăţi de măsurare

şi de interpretare.

"Prima Conferinţă Consensus Internaţională despre Aplicaţiile Clinice ale Rigidităţii Arteriale" face o serie de recomandări necesare pentru standardizarea evaluării şi stabileşte valori de referinţă pentru fiecare dintre indicii propuşi pentru măsurare (4). Consensul European din 2006 recomandă simplificarea indicilor de RA regională, determinaţi non-invaziv (5).

O'Rourke şi Safar dovedesc şi susţin semnificaţia clinică, prognostică a RA şi impactul medicaţiei cardiovasculare adecvate. Astăzi, RA este considerată factor de risc cardiovascular independent, inclusiv în hipertensiunea arterială (HTA) (6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17). Principalii markeri propuşi pentru studiu sunt (5,18,19,20):

1. TA diferenţială (PP) şi raportul index de volum sistolic/TA diferenţială (IVS/PP) pentru evaluarea RA sistemice;
2. velocitatea undei pulsatile (PWV) la nivel aortic – pentru evaluarea RA regionale;
3. indici ecografici vasculari (arteriali) – pentru evaluarea RA locale.

## MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul a cuprins 142 de pacienţi, dintre care 92 cu HTA esenţială necomplicată, netratată şi 50 de normotensivi cu caracteristici demografice şi ale profilului de risc cardiovascular comparabile. Evaluarea a fost prospectivă şi a urmărit evoluţia parametrilor de RA înainte şi după tratament antihipertensiv timp de 12 luni, în trei momente: bazal, la 6 luni şi la finele perioadei. Regimurile terapeutice utilizate au fost Enalapril /Amlodipină ± Indapamidă.

Studiul RA a fost realizat cu trei metode:

*1. măsurarea directă a velocităţii undei pulsatile (PWV)* în axul carotidă-femurală (C-F) şi carotidă-radială (C-R) cu ajutorul dispozitivului Complior II (Colson). Valoarea considerată validă a fost media a cel puţin trei determinări succesive, cu coeficient de reproductibilitate > 90%. Concomitent a fost estimată TA diferenţială la nivel aortic (PP aortic).

*2. ecografie vasculară* la nivelul arterelor carotidă şi brahială pentru determinarea indicilor de complianţă locali (indice de rigiditate β si „strain"). Indicele de rigiditate β este cel mai frecvent utilizat în practică pentru că nu necesită ajustarea valorilor în funcţie de TA locală. Formula de calcul este:

$$\beta = \ln (TAS/TAD)/[Ds-Dd)/Dd].$$

Indicele de complianţă „strain" se obţine din măsurarea diametrelor după formula (22):

$$strain = (Ds-Dd)/Dd \times 100\ (\%).$$

Determinarea corectă a RA presupune utilizarea presiunilor de destindere locale, deoarece există o relaţie continuă presiune-diametru. Din acest motiv valorile indicelui „strain" au fost ajustate pentru presiune în cazul măsurătorilor la nivel central, carotidian.

*3. ecocardiografie* pentru determinarea indexului de volum sistolic (*iVS.*), utilizat în calcularea raportului IVS/PP. Acesta este un indicator de complianţă global, mai puţin fidel, dar care exprimă cel mai bine cuplajul cord-vas.

## REZULTATE

Evoluţia parametrilor sub tratament şi comparativ cu normotensivul e redată în tabelul I.

### 1. $PWV_{C-F}$ şi $PWV_{C-R}$

În lotul de hipertensivi parametrul aortic ($PWV_{C-F}$) are o valoare medie bazală de 15,34 ± 4,5 m/s. În evoluţie valorile scad predominant în primele 6 luni. Parametrul periferic ($PWV_{C-R}$) se caracterizează prin valori medii mai mici de 11,8 ± 1,91 m/s. În evoluţie, valoarea se reduce de această dată progresiv. Ambii parametri se modifică semnificativ la 6 luni şi la 12 luni faţă de nivelurile bazale (p<0,001). Comparativ cu lotul martor, valorile medii se menţin însă superioare până la 12 luni de tratament (p <0,001) (fig. 1).

TABELUL I

**Evoluţia parametrilor de RA la hipertensiv în evoluţie comparativ cu normotensivul**

| Parametru | bazal | 6 luni | 12 luni | Normo-tensiv | bazal-6 (p<0,001) | bazal (p<0, |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $PWV_{C-F}$ (m/s) | 15,34 | 11,06 | 10,38 | 9,00 | 4,29 | 4,9 |
| $PWC_{C-R}$ (m/s) | 11,86 | 10,22 | 9,82 | 8,89 | 1,64 | 2,0 |
| PP periferic (mm Hg) | 73,80 | 48,75 | 46,63 | 42,10 | 25,05 | 27,1 |
| IVS/PP (mL/m²/mmHg) | 0,054 | 0,085 | 0,097 | 0,08 | -0,03 | -0,0 |
| Strain carotidă (%) | 4,28 | 4,52 | 5,09 | 5,82 | -0,24 (p=0,83) | -0,8 |
| β carotidă | 16,99 | 9,84 | 8,63 | 8,46 | 7,15 | 8,3 |
| Strain brahială (%) | 5,88 | 7,64 | 8,88 | 9,16 | -1,77 | -3,0 |
| β brahială | 13,51 | 7,75 | 6,96 | 6,05 | 5,76 | 6,6 |

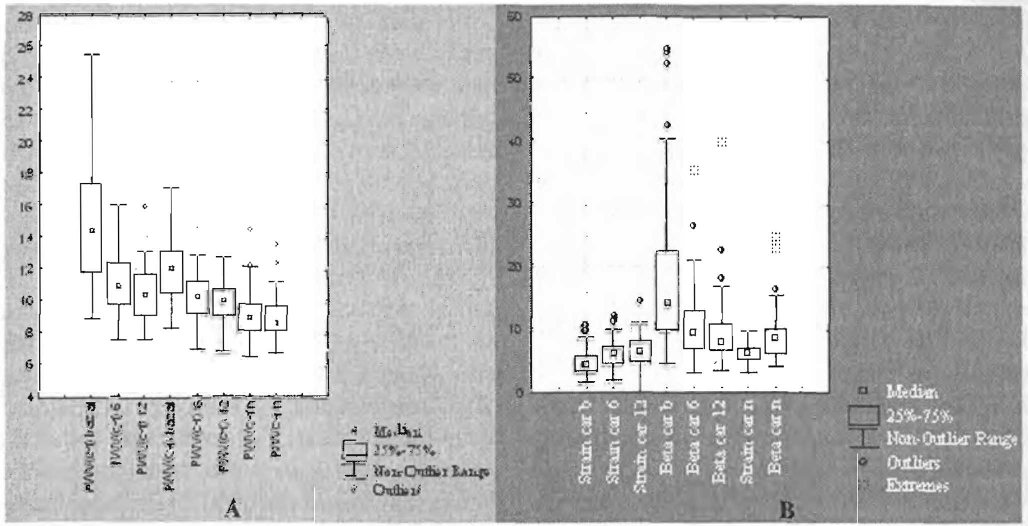


**Fig. 1.** Evoluţia comparativă a PWV (1A) şi a indicilor de complianţă carotidieni (1B) la hipertensiv şi normotensiv

### 2. TA diferenţială (PP periferică)

Este un parametru facil de determinat în practică: PP = TAS-TAD şi poate fi utilizat ca indicator orientativ al RA. Valoarea medie la hipertensivi este de 73,8 ± 16,22 mmHg. În evoluţie, parametrul se caracterizează prin regresia valorilor, mai importantă în primele 6 luni, la fel ca şi în cazul $PWV_{C-F}$. Variaţia parametrului este semnificativă faţă de nivelul bazal (p<0,01).

### 3. Raportul IVS./PP periferic

Hipertensivii se caracterizează prin valori medii de 0,054 ± 0,01 mL/m²/mmHg. În evoluţie, raportul se ameliorează în sensul creşterii sale, mai evidentă în primele 6 luni, legată de scăderea corespunzătoare a PP. Comparativ cu lotul martor, valorile bazale sunt inferioare, condiţionate în principal de nivelul superior al PP periferic. La 6 şi la 12 luni de tratament, hipertensivul depăşeşte practic valoarea normotensivului. Putem considera că din acest moment evoluţia este datorată în principal creşterii performanţei sistolice cardiace sub tratament. Diferenţele faţă de normotensiv sunt şi în acest caz semnificative (p<0,01).

### 4. Indici de complianţă arteriali

*Indicele de rigiditate (β)*

În cadrul lotului de hipertensivi, valoarea medie bazală este de 13,51 ± 5,29 pentru artera brahială. În evoluţie, valorile scad predominant în primele 6 luni, ceea ce este echivalent cu ameliorarea RA locale periferice. Diferenţele între valorile medii în evoluţie sunt edificatoare şi ating nivelul de semnificaţie statistică faţă de bazal în cadrul lotului ($p<0{,}01$). Comparativ cu lotul martor, valorile rămân superioare pe tot parcursul evoluţiei ($p=0{,}01$). Ca şi în cazul echivalentului său periferic, parametrul carotidian se ameliorează semnificativ faţă de bazal ($p<0{,}01$). Comparativ cu lotul martor, valoarea rămâne superioară atât bazal cât şi la 12 luni de tratament, deci rigidizarea este semnificativ diferită faţă de normotensiv pe toată durata de evoluţie ($p<0{,}05$).

*Indicele „strain"*

Este un parametru care traduce capacitatea de destindere a vasului, evaluată sub aspectul diametrului luminal. Ameliorarea se traduce prin creşterea valorii în evoluţie. În lotul de hipertensivi se respectă această regulă sub tratament, diferenţele la 6, 12 luni fiind semnificative faţă de nivelul bazal ($p<0{,}01$). Din nou se observă ameliorare predominantă în primele 6 luni. Echivalentul carotidian se ameliorează, dar diferenţele faţă de bazal nu ating nivelul de semnificaţie statistică ($p>0{,}05$). Comparativ cu lotul martor, valoarea medie a destinderii este inferioară pe tot parcursul evoluţiei, iar diferenţele rămân semnificative indiferent de nivelul determinării ($p<0{,}01$).

## DISCUŢII

O atenţie particulară a fost acordată $PWV_{C-F}$ (aortică) deoarece este considerat factor de risc independent. În HTA există evidenţe că PWV este cel mai bun predictor al mortalităţii cardiovasculare (11,22). În studiul nostru am remarcat câteva aspecte:

1. parametrul are valori medii mari la intrarea în studiu (15,34 m/s) care depăşesc nivelul de 12 m/s considerat factor de risc. Cu alte cuvinte, PWV crescută în lotul de hipertensivi probează riscul de evenimente cardiovasculare şi devine un argument pentru tratament agresiv. Comparativ cu PWV teoretic, calculat după formula validată de Conferinţa Consensus de RA (21), PWV actual este de asemenea crescut (15,34 m/s *vs.* 13,56 m/s). La 12 luni de tratament, valoarea medie rămâne superioară nivelului teoretic (10,38 m/s *vs.* 9,22 m/s) din cauza influenţei TA sistolice, care este corelată cu PWV pe tot parcursul perioadei de urmărire ($p<0{,}05$).

2. este important de sesizat scăderea semnificativă a PWV (sub 12 m/s) după 12 luni de tratament. Rezultă că cele două regimuri terapeutice au efect benefic cert, disociat de cel antihipertensiv, pentru că descreşterea parametrilor continuă semnificativ şi după reducerea/normalizarea valorilor tensionale. În studii personale anterioare efectuate pe parcursul constituirii lotului (23,24) am demonstrat că pe termen lung $PWV_{C-F}$, ca şi indicii de complianţă arteriali sunt influenţaţi predominant de blocantul de calciu comparativ cu Enalapril. De asemenea, Enalapril pare să fie superior asupra cuplajului cord-vas, studiat prin IVS/PP. Dacă analizăm efectul global putem afirma beneficiul medicaţiei, în concordanţă cu datele din literatură. Este cunoscut că blocantul de calciu reprezintă o verigă terapeutică majoră, cu efect extins, dar heterogen în diverse teritorii arteriale. Pentru inhibitorii ECA primul trial care a demonstrat rolul benefic asupra RA a fost studiul Complior (25). Există dovezi şi asupra beneficiului asocierii inhibitorului ECA cu Indapamidă, cel puţin la hipertensivul vârstnic. Acţiunea sa, independentă de presiune, este legată de modificarea structurii moleculare a peretelui aortic, asociată modulării efectului ionului $Na^+$ (26).

În ceea ce priveşte ceilalţi parametri de RA, informaţiile obţinute pot fi sintetizate astfel:

1. $PWV_{C-R}$ este influenţată mai puţin spectaculos comparativ cu velocitatea la nivel central ($\Delta$ $PWV_{C-F}$ 4,97 m/s *vs.*. $\Delta$ $PWV_{C-R}$ 0,94 m/s). Despre acest ax nu există studii care să fixeze un nivel de referinţă încât este mai dificil de apreciat semnificaţia sa. Putem interpreta această diferenţă însă dacă ţinem cont că în studiul nostru rigidizarea arterială este mai intens exprimată la nivel central decât periferic

2. evoluţia indicelui de rigiditate $\beta$ in cele două teritorii sprijină observaţia afectării predominante a RA la nivel central ($\beta$ carotida 16,99 *vs.* $\beta$ brahiala 13,51); ameliorarea este de asemenea mai evidentă la nivel central ($\Delta$ $\beta$ carotida 8,36 *vs.* $\Delta$ $\beta$ brahiala 6,62), în relaţie cu efectul diferit al medicaţiei asupra tipului de vas (central-elastic *vs.* periferic-muscular).

3. indicele de complianţă „strain", ca parametru ce reflectă relaţia cu structura, are un comportament similar. Abilitatea de destindere a arterei centrale este redusă comparativ cu artera periferică la intrarea în studiu („strain" carotidă 4,28% *vs.* „strain" brahială 5,88%). Evoluţia sub tratament este disociată, în periferie destinderea fiind net influenţată comparativ cu artera carotidă (3,02 *vs.* 0,81). Ca şi în cazul $PWV_{C-R}$ am interpretat acest aspect ţinând cont de diferenţa de valoare iniţială.

4. indicele *IVS.*/PP necesită o discuţie separată pentru că este un parametru de complianţă sistemică ce reflectă cuplajul cord-vas. Indicele are avantajul că este facil de determinat ecocardiografic. Rezerva faţă de acest parametru provine din faptul că include în calcul PP periferică şi nu PP centrală. Cele două tipuri de PP au în mod fiziologic, şi cu atât mai mult în patologie, comportament diferenţiat, încât utilizarea lor nu aduce informaţii similare. Cu toate acestea datele despre acest parametru (cu PP periferic în formulă) sunt convingătoare în ceea ce priveşte valoarea sa de factor de risc (10). În studiul nostru am preferat utilizarea acestui raport, deoarece PP aortic este doar estimat de Complior. Evoluţia parametrului este evident favorabilă atât în cadrul lotului cât şi comparativ cu lotul martor. Comportamentul se datorează intervenţiei terapeutice atât asupra PP cât şi asupra performanţei sistolice cardiace.

În concluzie, putem afirma că RA este prezentă la hipertensivi, diferit exprimată în funcţie de teritoriu şi de parametrul de studiu utilizat. Din acest motiv se justifică evaluarea RA în toate cele trei componente (locală, regională, sistemică). Important este că tratamentul are acţiune benefică în ambele teritorii, indiferent de indicele de RA. Evoluţia parametrilor la hipertensiv este deci favorabilă, dar rigidizarea arterială păstrează un „nivel superior" comparativ cu normotensivul, chiar după 12 luni de tratament.

## BIBLIOGRAFIE

1. Safar M, Frohlich E. The arterial system in hypertension. *Hypertens* 1995; 26: 10-14
2. O'Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP. *The Arterial Pulse.* Philadelphia, London: Lea & Febiger, 1992
3. O'Rourke M, Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens* 1999; 17: 1-4
4. O'Rourke M, Staessen J, Vlachopoulos C et al. Clinical application of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15: 426-444
5. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al on behalf of the European Network for Non-Invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605
6. Glasser X, Giannattasio C. Vascular compliance and cardiovascular disease. A risk factor or a marker? *Am J Hypertens* 1997; 10: 1175-1189

7. Staessen J. The epidemiology of isolated systolic hypertension in the elderly. *Medicographia* 1998 ; 20 : 8-14.
8. London G, Cohn J. Prognostic application of arterial stiffness : Task Force III. *Am J Hypertens* 2002 ; 15 : 754-758.
9. Gasowski J, Fagard R, Staessen J et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension : a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002 ; 20 : 145-153.
10. De Simone G, Roman M, Koren M, Mensah G, Ganau A, Devereux R. Stroke volume/pulse pressure ratio and cadiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertens* 1999 ; 33 : 800-805.
11. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertens* 2001 ; 37 : 1236-1241.
12. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003 ; 34 : 1203-1206.
13. Boutouyrie P, Tropeano A, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertens* 2002 ; 39 : 10-15.
14. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end stage renal failure. *Hypertens* 2001 ; 38 : 434-438.
15. Nürnberger J, Scheiber A, Opazo Saez A, Wenzel R, Philipp T, Schäfers R. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002 ; 20 : 2407-2414.
16. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Pulse waveform analysis and arterial stiffness : realism can replace avangelism and scepticism. *J Hypertens* 2004 ; 22 : 1633-1634.
17. Marsouka O, Otsuka K, Murakami S et al. Arterial stiffness independently predicts cardiovascular events in an elderly community. Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed Pharmacother* 2005 ; 59 (1) : S40-S44.
18. Budge M, Gosling R. Terminology for describing the elastic behavior of arteries. *Hypertens* 2003 ; 41 : 1180-1182.
19. Mackenzie I, Wilkinson I, Cockcroft J. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Q J Med* 2002 ; 95 : 67-74.
20. Oliver J, Webb D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2003 ; 23 : 554-556.
21. Van Bortel L, Duprez D, Starmans-Kool M et al. Clinical applications of arterial stiffness. Task Force III : recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002 ; 15 : 445-452.
22. Safar M, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension : recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000 ; 18 : 1527-1535.
23. Viviana Aursulesei, Georgeta Datcu, M. D. Datcu. Profilul rigidităţii arteriale în hipertensiunea arterială esenţială. *Rev Rom Cardiol* 2007 ; vol XXII, Supl. A : A 75.
24. V. Aursulesei, G. Datcu, M. D. Datcu. Endothelial dysfunction in essential arterial hypertension treated by calcium blockade versus angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 2006, 24 (suppl. 4) : S321.
25. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. *J Hypertens* 2001 ; 19 : 813-818.
26. Laurent S, Kingwell B, Bank A, Weber M, Struijker-Boudier H. Clinical applications of arterial stiffness : therapeutics and pharmacology. *Am J Hypertens* 2002 ; 15 : 453-458.

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE*** **ARTICOLE ORIGINALE**

# EVALUAREA REMODELĂRII ATRIULUI STÂNG ÎN FIBRILAŢIA ATRIALĂ

**V. Ambăruş[1], C. Rezuş[1], R. Artenie[2], Mirela Ciutea[1], Mariana Floria[3]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Clinica a III-a Medicală-Cardiologică
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi
2. Clinica a III-a Medicala-Cardiologică
3. Clinica a II-a Medicală

ASSESSMENT OF LEFT ATRIAL REMODELING IN ATRIAL FIBRILLATION (Abstract) : Left atrial size, most frequently assessed for practical reasons by echocardiography, is important in clinical decision-making. Left atrium volume measurements allow an accurate assessment of asymmetric remodeling and reverse remodeling in atrial fibrillation (AF) patients. **Aim** : To assess a new method (CTEL2) derived from CT scan by ellipsoid formula (CTEL1) to measure LA volume, we compared the conventional echocardiography-ellipsoid method (EEL), as a reference, with CTEL1 and with the new method-CTEL2. **Material and method** : Left atrium volume was measured by EEL and CTEL2 in 40 consecutive pts (group 1, 56±12 years, 80% men) and by EEL and CTEL1, in another 46 consecutive patients (group 2, 58±11 years, 80% men) with AF. For measurements by CTEL2 we used the same formula as the ellipsoid method but as optimal view for the orthogonal dimensions were taken every time the last axial section just under the superior veins (atrialized in dilated left atrium). Usual, the dimensions are taken on the largest axial left atrium area. The correlation coefficients were compared by Z test with Fisher inverse tank transformation. **Results** : Mean left atrium volume irrespective of methods was > 50 mL. We found a good and significant correlation between CTEL1 and EEL ($r1=0.769$ ; $p<0.001$) but a much better between CTEL2 and EEL ($r1=0.915$ ; $p<0.001$). Both r1 and r2 coefficients were significantly stronger for the correlation with CTEL2 and with CTEL1 ($p=0.016$). **Conclusions** : This new technique evaluation for left atrium volume is adequacy and could avoid an overestimation or underestimation of LA remodelation assessment, as standard ellipsoid method, in specific situations as cardioversion or AF ablation. **Key words** : LEFT ATRIAL, ATRIAL REMODELING, ATRIAL FIBRILLATION

Fibrilaţia atrială (FA) susţinută determină, prin apariţia remodelării electrice şi structurale a miocardului, pierderea funcţiei mecanice a atriului, supraîncărcarea de volum cu dilatarea acestuia, creşterea riscului de trombo-embolism şi scăderea randamentului cordului.

Dilatarea atriului stâng, evidenţiată adesea în valvulopatii, hipertensiune arterială dar şi la pacienţii obezi, cu sindrom de apnee în somn sau disfuncţie ventriculară stângă de tip diastolic, creşte riscul de apariţie a fibrilaţiei atriale, cel mai frecvent prin focarele ectopice de la nivelul venelor pulmonare (1). După apariţia acestui proces, FA facilitează propria perpetuare ("atrial fibrillation begets atrial fibrillation"), indiferent de existenţa sau nu a triggeri-lor (cu rol de iniţiere), cu tendinţa la permanentizare prin contribuţia decisivă a substratului (miocardul atrial) (2).

Evaluarea remodelării structurale atriale este efectuată, din raţiuni practice, cel mai frecvent ecocardiografic. Aprecierea cât mai exactă a mărimii atriului stâng este deosebit de importantă şi în evaluarea şanselor de reuşită a cardioversiei (chimică şi electrică, externă sau internă) precum şi a menţinerii ritmului sinusal la pacienţii cu FA. Terapia cu inhibitori de enzimă de conversie sau antagonişti ai receptorilor de angiotensină la pacienţii cu dilatare atrială stângă poate induce remodelare inversă (regresia dilatării), diminuă progresia fibrilaţiei atriale paroxistice la forma persistentă şi scade numărul recidivelor acestei aritmii (3,4,5).

## REMODELAREA ATRIULUI ÎN FIBRILAŢIA ATRIALĂ

Disfuncţia contractilă a miocardului atrial obiectivată pentru prima dată prin lipsa undei "A" în curba de presiune atrială postcardioversie, este consecinţa remodelării acestuia. FA determină într-un prim timp *remodelare electrică* atrială adică scurtarea, maladaptarea şi creşterea dispersiei perioadelor atriale refractare efective ca şi depresia conducerii intraatriale iar apoi *remodelare structurală* miocardică (6). Aceasta din urmă este considerată un proces de adaptare, similar hibernării miocitelor ventriculare ischemiate, în scopul prelungirii viabilităţii celulare. Aceste modificări în plan electrofiziologic şi morfologic contribuie la persistenţa şi recurenţa FA.

Activitatea rapidă atrială determină la nivel molecular malfuncţie mitocondrială, acumulare de glicogen, redistribuirea cromatinei nucleare, deficit în miofibrile şi reducerea reticulului sarcoplasmatic. Activitatea enzimei de conversie şi a angiotensinei II creşte de aproximativ 3 ori; în matricea intercelulară apar fenomene de inflamaţie, activarea fibroblastelor, cu fibroză "în insule"şi infiltrare grasă (7). Supraîncărcarea cu calciu a miocitelor cu o înaltă activitate fibrilară duce la scăderea curentului de intrare a acestuia prin canalele de tip L, repercursiunea în plan electrofiziologic fiind scurtarea în special a fazei 2 a potenţialului de acţiune. Apariţia perioadelor refractare efective scurte şi neomogene determină *vulnerabilitate atrială*. Această remodelare electrofiziologică se soldează cu o susceptibilitate crescută, progresivă, la noi episoade de FA. Ea apare uneori după 24 ore de la debutul FA iar alteori după luni de zile. Nu se ştie exact cine condiţionează acest interval de timp.

Allessie şi colaboratorii au studiat paternul de activare atrială la pacienţii supuşi intervenţiilor chirurgicale cardiace obiectivând modelul undelor multiple (8). Studiile efectuate mai întâi pe modele matematice şi apoi pe cele animale au evidenţiat necesitatea a cel puţin 6 microunde pentru ca FA să devină persistentă (9). Cu cât masa atrială "prinsă" este mai mare, cu atât tendinţa la persistenţă este mai mare, noţiunea de *masă critică* necesară fiind o condiţie de perpetuare a FA. Aşadar, dilatarea atriului stâng măreşte suprafaţa disponibilă undelor multiple şi face FA să devină tot mai persistentă.

## EVALUAREA ECOCARDIOGRAFICĂ A REMODELĂRII ATRIULUI STÂNG

Atriul stâng este cel mai frecvent apreciat ecocardiografic prin măsurarea unei dimensiuni liniare şi anume diametrul antero-posterior. Interesul evaluării mai complexe a mărimii atriului stâng a crescut după ce Feigenbaum şi colaboratorii au raportat corelarea diametrului antero-posterior al acestuia cu dimensiunea sa angiografică (10). Avansarea tehnologiei ultrasunetelor a permis în bidimensional şi apoi tridimensional, măsurarea nu doar a dimensiunilor liniare dar şi a ariei şi volumului atriului stâng. Aria se poate măsura atât în incidenţa apical 4 camere cât şi 2 camere, având grijă să

se excludă *ostium*-ul venelor pulmonare şi urechiuşa (11). Volumul acestuia este un parametru care utilizează în calcule aria şi/sau dimensiunile liniare.

Dilatarea atriului stâng, secundară fenomenului de "stretch" (întindere), se face *asimetric* datorită structurilor de vecinătate ale acestuia (aorta, coloana vertebrală), jetului excentric de regurgitare mitrală şi ectaziei *antrum*-ului venelor pulmonare (cu atrializarea lor). Astfel dilatarea atrială va avea consecinţe diferite asupra segmentelor anatomice ale atriului stâng (12). Inelul mitral, joncţiunea mitro-aortică şi septul interatrial sunt mai puţin susceptibile la dilatare deoarece sunt relativ fixe. Datorită lipsei componentei fibroase restul miocardului atrial, joncţiunea cu venele pulmonare şi *antrum*-ul acestora îşi vor modifica grosimea şi geometria (13). Rezultatul va fi schimbarea geometriei atriale atunci când presiunile sunt crescute (în ventricul sau în atriu). Evaluarea ecocardiografică printr-o singură dimensiune liniară (diametrul antero-posterior) este neadecvată în astfel de situaţii. Modificarea geometriei atriului stâng impune deci o evaluare mai complexă a mărimii. Măsurarea volumului indexat ca raport între volumul atrial şi suprafaţa corporală este un parametru mai apropiat de mărimea reală a acestuia.

Societatea Americană de Ecocardiografie şi Asociaţia Europeană de Ecocardiografie recomandă evaluarea atriului stâng sub forma volumului indexat al acestuia, ca marker de risc cardiovascular, indicator al existenţei unei afecţiuni cardiace şi predictor al complicaţiilor cardiovasculare (11). Cele 2 societăţi de ecocardiografie menţionate recomandă pentru măsurarea volumului atrial utilizarea metodei elipsoidului sau metodei Simpson (metoda discurilor folosită şi la calculul volumului ventriculului stâng). Mai mult, consideră că această determinare ar trebui să devină o rutină în laboratoarele de ecocardiografie.

## MATERIAL ŞI METODĂ

Măsurarea ecocardiografică a volumului atriului stâng permite evaluarea remodelării acestuia, în situaţii specifice precum pre- şi postcardioconversie electrică sau ablaţia FA. Deoarece metoda elipsoidului aplicată ecocardiografic (EEL) are tendinţa de a subevalua iar computer-tomografic (CTEL1) de a supraevalua volumul atriului stâng, studiul şi-a propus analiza unei noi metode CTEL2 derivată din CTEL1. Astfel, utilizând metoda elipsoidului, determinarea ecocardiografică a volumului atriului stâng, EEL (Philips IE 33), considerată ca standard, a fost comparată cu cea computer-tomografică (Siemens Sensation 64) CTEL1 şi cu noua metodă, CTEL2, la pacienţii cu FA. Volumul atrial a fost măsurat prin EEL si CTEL2 la 40 de pacienţi consecutivi (grup 1) şi prin EEL şi CTEL1 la alţi 46 de pacienţi consecutivi (grup 2). Toate măsurătorile au fost efectuate de acelaşi operator, fiind cunoscută existenţa unei variabilităţi interobservator care este mult mai mare decât cea intraobservator.

### Măsurarea ecocardiografică a volumului atriului stâng (EEL)

Evaluarea ecocardiografică a volumului atriului stâng este posibilă în transtoracic deoarece în transesofagian nu se poate vizualiza în întregime atriul stâng şi de aceea nu se recomandă în aprecierea gradului de dilataţie a acestuia.

Determinarea prin ecocardiografie transtoracică a volumului atriului stâng şi anume EEL (Philips IE 33) s-a efectuat prin metoda elipsoidului. Astfel atriul stâng fiind asemănat cu o elipsă, calculul volumului s-a făcut cu formula 4đ/3(L/2)(D1/2)(D2/2), unde D1 este axul lung al elipsei iar L şi D2 sunt cele 2 diametre ortogonale. În studiu am utilizat varianta dimensiunilor liniare în biplan (''biplane dimension-length formula'') unde D1 este diametrul antero-posterior în parasternal ax lung iar D2

TABELUL I

**Valorile medii ale volumului atriului stâng în cele 2 grupuri, prin cele 3 metode utilizate**

| Grup | EEL (ml) | CTEL1 (mL) | CTEL2 (mL) |
|---|---|---|---|
| 1 (n=46) | 65±25 | 67±16 | |
| 2 (n=40) | 53±20 | | 57±22 |

şi L sunt diametrul medio-lateral şi respectiv supero-inferior în incidenţa apical 4 camere (ca în fig. 1A şi B). Aceste mărimi liniare s-au măsurat la sfârşitul sistolei ventriculare când atriul stâng are volumul maxim (sfârşitul diastolei atriale). Dimensiunea maximală longitudinală a atriului stâng sau diametrul supero-inferior s-a măsurat între planul inelului mitral şi peretele superior al acestuia. Diametrul medio-lateral s-a considerat între septul interatrial şi peretele lateral al atriului. Există unele surse de eroare posibile care ar putea explica parţial subevaluarea ecocardiografică: reperarea greşită a planului inelului mitral, a peretelui lateral sau a joncţiunii cu venele pulmonare.

**Măsurarea computer-tomografică a volumului atriului stâng (CTEL1 şi CTEL2)**

Pentru determinarea computer-tomografică (Siemens Sensation 64) prin aceeaşi metodă a elipsoidului a lui CTEL1, cele 2 diametre ortogonale s-au măsurat la sfârşitul sistolei ventriculare, pe secţiunea axială cu aria cea mai mare. Aceasta nu are un reper anatomic fix şi deci a fost identificată la fiecare pacient prin măsurători succesive ale ariei (fig. 2A şi B). Faţă de CTEL1, pentru CTEL2 dimensiunile ortogonale s-au măsurat sistematic pe prima secţiune de sub venele pulmonare superioare (atrializate în atriul stâng remodelat structural). Acest lucru a făcut diferenţa între cele 2 metode computer-tomografice, autorii considerând dilatarea atrială în special pe seama ectaziei *antrum*-ului venelor pulmonare superioare, *situs*-ul anatomic al *trigger*-ilor prezenţi în FA.

## REZULTATE

Cele 2 grupuri de pacienţi din studiul nostru au fost relativ omogene. Vârsta medie a fost de 56±12 ani şi respectiv 58±11 ani. Atât în grupul 1 cât şi în grupul 2, 80% au fost bărbaţi. Indiferent de metodă, volumul mediu al AS a fost mai mic de 50 mL, valoare semnificativă pentru dilataţie atrială.

Statistic s-au comparat coeficienţii de corelaţie dintre cele 2 metode ale fiecărui grup cu testul Z (fig. 3). Coeficientul de corelaţie dintre EEL şi CTEL2 ($r1=0.917$) a fost mult mai mare decât cel dintre EEL şi CTEL1 ($r2=0.769$) ($p<0.001$). Atât r1 cât şi r2 au fost semnificativ mai puternici pentru corelaţia cu CTEL1 şi CTEL2 ($p<0,016$).

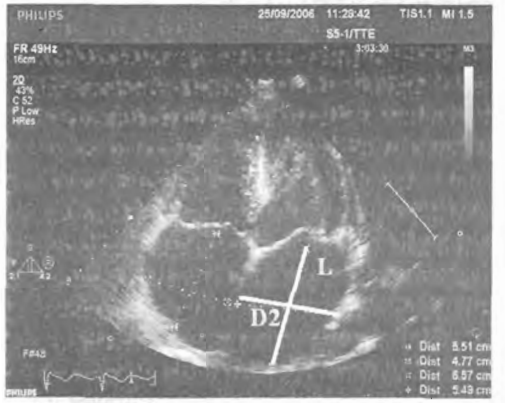


**Fig. 1A.** Măsurarea ecocardiografică a diametrului medio-lateral (D2) şi supero-inferior (L) în apical 4 camere

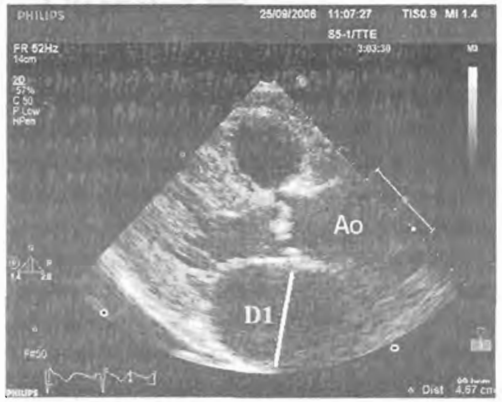


**Fig. 1B.** Măsurarea ecocardiografică a diametrului antero-posterior (D1) în parasternal ax lung

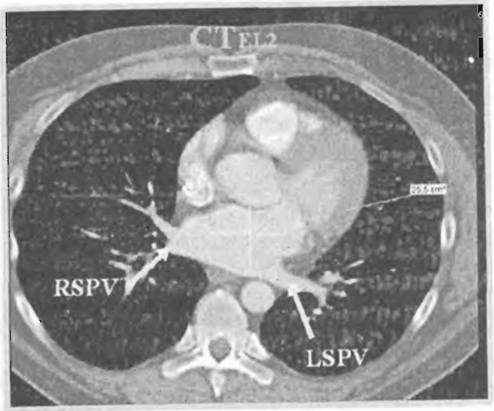


**Fig. 2A.** Măsurarea computer-tomografică a celor 2 diametre ortogonale pentru CTEL2 şi anume pe suprafaţa situată imediat sub cele 2 vene pulmonare superioare.

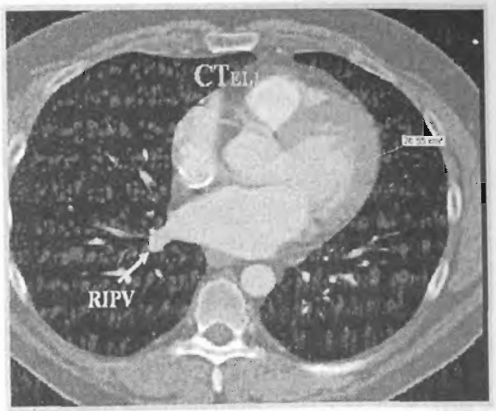


**Fig. 2B.** Măsurarea computer-tomografică a celor 2 diametre ortogonale pentru CTEL1 şi anume pe suprafaţa cea mai mare a atriului (la sfârşitul sistolei ventriculare) care în acest caz este sub vena pulmonară inferioară dreaptă.

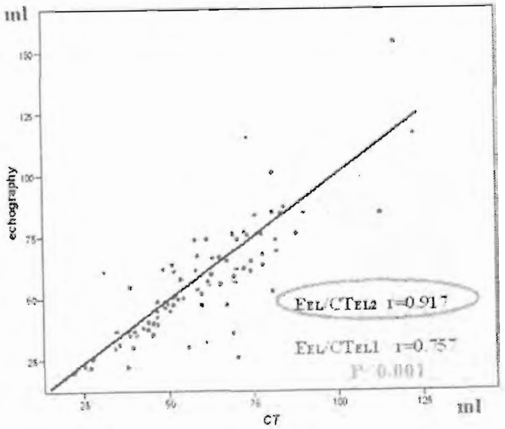


**Fig. 3.** Compararea coeficienţilor de corelaţie dintre EEL şi CTEL1 respectiv EEL şi CTEL2

## DISCUŢII

Dilatarea atriului stâng este puternic legată de apariţia FA şi a accidentului vascular cerebral (14,15,16,17,18,19), de mortalitatea globală din infarctul miocardic (20,21), de numărul de decese şi spitalizări din cardiomiopatia dilatativă (22,23,24). Totodată este şi un marker al severităţii şi cronicităţii disfuncţiei diastolice şi a nivelului de creştere a presiunii din atriul stâng (25). Relaţia dintre bolile cardiovasculare şi volumul atriului stâng este mai strânsă decât cea cu diametrul antero-posterior al acestuia. Conform ghidului de insuficienţă cardiacă elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie, absenţa unui atriu stâng dilatat este unul dintre criteriile ecocardiografice de excludere a acestei maladii.

Metode imagistice precum computer-tomografia şi rezonanţa magnetică nucleară au oferit noi căi de studiu a atriului stâng supus aritmiilor şi au evidenţiat limitele ecocardiografiei, considerată standard în evaluarea atriilor. Măsurarea ecocardiografică a volumului atriului stâng se corelează cu cea computer-tomografică, ventriculografia biplană de contrast şi rezonanţă magnetică nucleară (26,27,28). Pe lângă buna corelaţie s-a evidenţiat şi tendinţa ecocardiografiei de a subevalua volumul atriul stâng, neputând aprecia corect dimensiunile maxime ale acestuia (29). Ecocardiografic este subestimată astfel mărimea atriului stâng cu până la 40% faţă de reconstrucţia în tridimensional cu tomografia computerizată (30).

Subestimarea ecocardiografică şi supraevaluarea computer-tomografică a atriului stâng se poate datora metodologiei de măsurare a celor 2 diametre ortogonale. Corelaţia mai bună a noii metode cu EEL confirmă faptul că aceasta este adecvată evaluării volumului atriului stâng.

Metoda propusă de studiul nostru nu poate fi folosită de rutină în practică datorită expunerii la radiaţii ionizante şi costului procedurii. Ea ar putea fi însă aplicată în ecocardiografia 3D. Mai mult, ar putea înlocui EEL, în situaţii specifice, precum ablaţia venelor pulmonare, unde un examen computer-tomografic este efectuat atât preablaţie (aduce informaţii despre morfologia şi anatomia venelor pulmonare) cât şi postablaţie (exclude apariţia stenozelor de vene pulmonare, complicaţie tot mai rară a izolării acestora).

## CONCLUZII

Evaluarea corectă a mărimii atriului stâng este deosebit de importantă la pacienţii cu afectare cardiacă în general şi la cei cu FA în mod special. Volumul atriului stâng este considerat un factor diagnostic şi prognostic prin care se poate aprecia optim remodelarea atrială.

## BIBLIOGRAFIE

1. Allessie MA, Boyden A, Camm J et al. Pathophysiology of atrial fibrillation. *Circulation* 2001 ; 103 : 769-775.
2. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995 ; 92 : 1954-1968.
3. Nakashima H, Kumagai K, Urata H et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remolding in atrial fibrillation. *Circulation* 2000 ; 101 : 2612-2618.
4. Hirayama Y, Atarashi H, Kobayashi Y et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy inhibits the progression from paroxysmal atrial fibrillation to chronic atrial fibrillation. *Circ J* 2005 ; 69 : 671-677.
5. Madrid AH, Marin IM, Cervantes CE et al. Prevention of recurrences in patients with lone atrial fibrillation. The dose-dependent effect of angiotensin II receptor blockers. *J Renin Angiotensin Aldosterone Sys* 2004 ; 5 : 114-118.
6. Fogari R, Mugellini A et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006 ; 47 : 1-5.
7. Dai Y, Wang X, Cao L et al. Expression of extracellular signalregulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004 ; 24 : 32-38.
8. Allessie MA, Konings K, Kirchhof CJ et al. Electrophysiolgic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996, 77(3) : 10A-23A.
9. Mirowski M, Lau SH, Bobb GA et al.Studies on left atrial automaticity in dogs. *Circ Res* 1970 ; 26 : 317-325.
10. Hirata T, Wolfe SB, Popp RL et al. Estimation of left atrial size using ultrasound. *Am Heart J* 1969 ; 78 : 43-52.
11. Lang RM, Biering M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quatification. American Society of Echocardiography and European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2006 ; 7 : 79-108.
12. Schotten U, Neuberger HR, Allessie MA. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol* 2003 ; 82(1-3) : 151-162.

13. Knackstedt C, Visser L, Plisiene J et al. Dilatation of the pulmonary veins in atrial fibrillation : a transesophageal echocardiographic evaluation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 ; 26(6) : 1371-1378.
14. Bolca O, Akdemir O, Eren M et al. Left atrial maximum volume is a recurrence predictor in lone atrial fibrillation : an acoustic quantification study. *Jpn Heart J* 2002 ; 43 : 241-248.
15. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR et al. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke* 1999 ; 30 : 2019-2024.
16. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR et al. Left atrial volume : important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001 ; 76 : 467-475.
17. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2004 ; 79 : 1008-1014.
18. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ et al. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients > 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004 ; 93 : 54-58.
19. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 1636-1644.
20. Moller JE, Hillis GS, Oh JK et al. Left atrial volume : a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003 ; 107 : 2207-2212.
21. Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 44 : 327-334.
22. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 1425-1431.
23. Dini FL, Cortigiani L, Baldini U et al. Prognostic value of left atrial enlargement in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002 ; 89 : 518-523.
24. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K et al. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004 ; 94 : 760-763.
25. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 1972-1978.
26. Kircher B, Abbott JA, Pau S et al. Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography : validation by cine computed tomography. *Am Heart J* 1991 ; 121 : 864-871.
27. Rodevan O, Bjornerheim R, Ljosland M et al. Left atrial volumes assessed by threeand two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Cardiovasc Imaging* 1999 ; 15 : 397-410.
28. Vandenberg BF, Weiss RM, Kinzey J et al. Comparison of left atrial volume by two-dimensional echocardiography and cine-computed tomography. *Am J Cardiol* 1995 ; 75 : 754-757.
29. Cosio FG, Castillio E. Left atrial anatomic remodeling in atrial fibrillation. *J Cardio Electrophysiol* 2007 ; 18 : 53-54.
30. Baczynska A. Lubinki T, Krolak S et al. Left atrial volume in patients with atrial fibrillation-Comparison of three methods of measurements : transthoracic ecocardiography, endocardial catheter mapping and computed tomography. *Eur J Echocardiography* 2004 ; 5(1) : 836-834.

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.,. Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

# IDENTIFICAREA FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULARI LA PACIENŢII CU BOLI PROFESIONALE

**Brânduşa Constantin[1], Odetta Duma[2]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină,
1. Disciplina de Medicina Muncii
2. Disciplina de Sănătate Publică şi Management

IDENTIFICATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN OCCUPATIONAL DISEASED INPATIENTS (Abstract): The objective of this paper is to study the hospitalized morbidity for cardiovascular diseases in connection with risk factors in a clinic of occupational diseases from Rehabilitation University Hospital, Iaşi, Romania. **Material and methods**: The survey represents a descriptive analysis of 2003-2007 data regarding the 1771 first admitted and new diagnosed inpatients. The association between risk factors and cardiovascular diseases was assessed using odds ratio (point estimate and 95% confidence interval). **Results** : Blood hypertension has been diagnosed in 9.20 cases per 100 inpatients and ischemic heart disease in 1.98 cases per 100 inpatients. The prevalence increased with age for both diseases. One in five cases was smoker and had vascular family records. In blood hypertension the odds ratio revealed an increased risk with the exposure for following factors: male gender, smoker status, vascular family records, obesity assessed through body mass index > 30 kg/m², age > 45 years in male, age > 55 years in female ($p < 0.05$). The ischemic heart disease was significant associated only with family records and age > 55 years in female. Most of these cases diagnosed in the occupational diseases clinic represent active workforce (47,96 ± 8,82 years). **Conclusion**: Early diagnosis of cardiovascular diseases in connection with risk factors may prevent a premature death, affecting workforce, with medical and socio-economical consequences. Cooperation between general practitioner- occupational diseases specialist-cardiologist may improve the efficiency of prevention programs. **Key words**: CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, WORK-RELATED DISEASES, OCCUPATIONAL MEDICINE, PREVENTION

Importanţa cunoaşterii şi depistării bolilor cardiovasculare în practica de medicina muncii rezultă din faptul că o pondere importantă a persoanelor active este atinsă de o formă asimptomatică sau neidentificată de boală cardiovasculară (1,2). Condiţiile de muncă şi cerinţele postului de muncă pot declanşa manifestări brutale, acute ale unei boli cardiovasculare asimptomatice la personalul activ, ceea ce impune derularea unor programe complexe de adaptare şi/sau reorientare profesională (3,4).

Lucrarea a avut drept scop evaluarea morbidităţii prin boli cardiovasculare în Clinica de Medicina Muncii, Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi şi a intensităţii asocierii cu factorii de risc.

## MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul are un caracter descriptiv şi s-a realizat pe un interval de patru ani (mai 2003 - aprilie 2007). Lotul investigat a cuprins 1771 pacienţi spitalizaţi în clinică şi care proveneau din locuri de muncă cu variate caracteristici ocupaţionale; pacientul aflat la prima internare în clinică a fost considerat caz nou. Suportul informativ a fost reprezentat de foile de observaţie clinică şi copiile după cartea de muncă.

Identificarea factorilor de risc s-a făcut global pentru întregul lot, indiferent de locul de muncă, urmând ca într-o etapă ulterioară să fie realizată o analiză pe categorii profesionale pentru a se evidenţia şi măsura gradul de asociere dintre profesie-boli cardiovasculare.

Prelucrarea statistică a datelor primare a permis evaluarea morbidităţii spitalizate pentru hipertensiune arterială şi cardiopatie ischemică la pacienţii din Clinica de Medicina Muncii, Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi.

Gradul de asociere dintre afecţiunile cardio-vasculare (hipertensiune arterială - HTA, cardiopatie ischemică - CPI) şi factorii de risc s-a evaluat cu odds ratio valoarea punctuală şi respectiv intervalul de încredere $IC_{95}$. Asocierea factor de risc – boală a fost considerată semnificativă (pŁ 0,05) atunci când $IC_{95}$ nu includea valoarea 1,00. Următorii factori de risc au fost luaţi în considerare:

- sexul masculin;
- fumatul zilnic > 10 ţigări;
- antecedente heredo-colaterale privind obezitatea, sindromul dislipidemic, diabetul zaharat, bolile cardiovasculare;
- obezitatea (indicele de masă corporală IMC > 30 kg/m²);
- vârsta peste 45 ani la bărbaţi;
- vârsta peste 55 ani la femei.

Baza de date s-a realizat în Microsoft Acces din pachetul Microsoft Office, iar prelucrarea datelor s-a făcut cu programul EPIINFO 2004.

## REZULTATE

În diagnosticul bolilor cardiovasculare legate de profesie au existat dificultăţi deoarece patologia acestor boli conjugă numeroase cauze, factorii non-profesionali şi factorii de predispoziţie individuală (abuz de alcool, tutun, dietă bogată în lipide, prezenţa obezităţii, a diabetului zaharat şi a antecedentelor heredo-colaterale vasculare) adăugându-se solicitărilor de origine profesională în proporţii variate de la un subiect la altul.

Au fost investigaţi 1771 de pacienţi la prima internare în clinică, fiind consideraţi cazuri noi de boli legate de profesie. Lotul investigat a cuprins 559 subiecţi de sex masculin şi respectiv 1212 subiecţi de sex feminin, cu un raport masculin/feminin de 1/2,33. Vârsta a variat de la 20 la 77 de ani. Indicatorii de tendinţă centrală pentru vârstă au fost foarte apropiaţi ca valoare (media 47,96 ± 8,82 ani; mediana 48 ani; modul 47 ani), ceea ce evidenţiază distribuţia simetrică, gaussiană a cazurilor după variabila vârstă.

Structura pe meserii a inclus o paletă amplă, cele mai frecvente cinci domenii din care proveneau pacienţii fiind:

- industria constructoare de maşini (37,04%);
- industria minieră (9,49%);
- industria chimică (9,15%);
- industria sticlei (7,40%);
- industria textilă (6,72%).

Morbiditatea spitalizată pentru cazurile cu boli cardiovasculare aflate la prima internare în Clinica de Medicina Muncii, Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi a relevat valori de 9,20 cazuri hipertensiune arterială la 100 persoane internate şi 1,98 cazuri cardiopatie ischemică la 100 persoane internate.

Distribuţia cazurilor pe grupe de vârstă este prezentată în tabelul I.

În lotul studiat prevalenţa fumatului a fost de 21,70%. Prevalenţa specifică pe grupe de vârstă decenale a evidenţiat pentru fumat o rată maximă de 26,61% la 20-29 de ani, cu tendinţa de scădere până la nivelul minim de 18,78% la cazurile peste 60 ani.

Aproximativ unu din cinci pacienţi (22,82%) a prezentat antecedente eredo-

TABELUL I

**Distribuţia pe grupe de vârstă a pacienţilor cu boli cardiovasculare**

| Grupa de vârstă (ani) | Nr. total | HTA | | CPI | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Nr. | PSV* (%) | Nr. | PSV* (%) |
| **20-29** | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **30-39** | 228 | 5 | 2,19 | 1 | 0,44 |
| **40-49** | 823 | 66 | 8,02 | 11 | 1,34 |
| **50-59** | 525 | 63 | 12 | 9 | 1,71 |
| **≥ 60** | 165 | 29 | 17,58 | 14 | 8,48 |
| **Total** | 1771 | 163 | 9,20 | 35 | 1,98 |

*Prevalenţa specifică pe grupe de vârstă

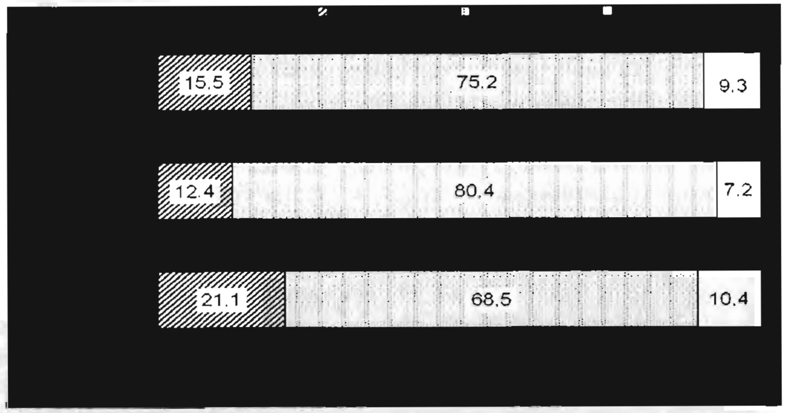


**Fig. 1.** Structura pe grupe mari de vârstă a pacienţilor purtători de factori de risc

-colaterale privind obezitatea, sindromul dislipidemic, diabetul zaharat, bolile cardiovasculare. Prevalenţa specifică pe grupe de vârstă a acestui factor de risc a avut ca şi în cazul fumatului o rată maximă la 20-29 de ani (28,72%), şi respectiv un minim la cazurile peste 60 ani (1,82%).

Un alt factor de risc analizat a fost obezitatea evaluată prin indicele de masă corporală IMC > 30 kg/m$^2$, prevalenţa pentru întregul lot fiind de 17,43% (25,32% la 20-29 de ani, şi respectiv de 6,81% la cazurile peste 60 ani).

Structura pe grupe mari de vârstă a pacienţilor purtători de factori de risc (fumat, antecedente eredo-colaterale, obezitate) este prezentată în figura 1.

TABELUL II

**Evaluarea gradului de asociere factori de risc-boli cardiovasculare**

| Factor de risc | CPI | | | HTA | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | OR | IC$_{95}$ | p | OR | IC$_{95}$ | p |
| **Sexul masculin** | 2,18 | 0,70-6,79 | >0,05 | 5,08 | 2,96-8,71 | <0,001 |
| **Fumatul** | 0,74 | 0,16-3,40 | >0,05 | 2,66 | 1,59-4,44 | <0,001 |
| **Antecedentele** | 10,36 | 2,79-38,45 | <0,001 | 3,14 | 1,90-5,20 | <0,001 |
| **Obezitatea** | 1,98 | 0,60-3,51 | >0,05 | 1,72 | 1,20-2,41 | 0,05 |
| **Vârsta > 45 ani bărbaţi** | 2,25 | 0,26-1,84 | >0,05 | 3,10 | 1,21-8,13 | 0,01 |
| **Vârsta > 55 ani femei** | 39,2 | 7,59-202,2 | <0,001 | 13,86 | 4,70-40,77 | <0,001 |

Intensitatea asocierii dintre diverşi factori de risc şi hipertensiunea arterială, respectiv cardiopatia ischemică a fost evaluată cu ajutorul odds ratio şi este prezentată în tabelul II.

Vârsta la depistare a fost cuprinsă între 40-59 ani în 79% din cazuri, cu o vechime a expunerii profesionale de peste 25 ani în 66,26% din cazuri pentru pacienţii hipertensivi. În cazul cardiopatiei ischemice vârsta la depistare a fost între 40-59 ani în 57% din cazuri iar vechimea expunerii profesionale peste 20 ani (85%).

## DISCUŢII

Pentru intervalul de timp studiat, în medie unu din zece pacienţi aflaţi la prima internare în Clinica de Medicina Muncii a fost diagnosticat cu hipertensiune arterială, ceea ce arată un nivel ridicat al morbidităţii spitalizate pentru această afecţiune. Deşi ponderea cea mai mare a avut-o grupa 40-49 de ani atât ca număr total de cazuri, cât şi ca subiecţi cu HTA, prevalenţa specifică pe vârste creşte în hipertensiune pe măsura înaintării în vârstă, fapt constatat şi pentru cardiopatia ischemică.

Cei şase factori de risc analizaţi pot fi clasificaţi în factori endogeni, dificil de influenţat (sexul masculin; vârsta > 45 ani la bărbaţi; vârsta > 55 ani la femei) şi factori comportamentali care ţin de stilul de viaţă şi care pot fi controlaţi (fumat, obezitate). Din această perspectivă este importantă depistarea şi limitarea celei de a doua categorii de factori, dat fiind nivelul crescut de eficacitate al măsurilor cu caracter preventiv.

În medie unu din cinci pacienţi era fumător, cea mai ridicată proporţie fiind întâlnită la tineri. Aceste rezultate privind fumatul sunt în concordanţă şi cu datele studiului naţional realizat în anul 2007 de Centrul pentru Politici şi Servicii de Sănătate, care arată că cea mai mare prevalenţă a fumatului zilnic se întâlneşte la grupa de vârstă 15-24 de ani (34,5%), spre deosebire de anul 2003 când cei mai mulţi fumători constanţi se înregistrau la 25-34 ani (39,9%) (5).

Deşi nivelurile prevalenţei specifice pe vârste au fost ridicate la tineri, numărul mare existent al adulţilor (în special 40-49 de ani) a facut ca structura pe vârste a celor care fumează, au antecedente eredo-colaterale şi IMC > 30 kg/m$^2$ să fie dominată de acest segment de vârstă.

Constatarea scăderii prevalenţei cu vârsta a fost făcută atât pentru antecedentele heredo-colaterale, cât şi pentru cazurile cu obezitate. Stilul de viaţă nesănătos cu toate componentele sale (fumat, alimentaţie dezechilibrată etc.) ia în prezent amploare din ce în ce mai mare în rândul tinerilor (6,7). Aceşti factori de risc se regăsesc şi la generaţia adultă, dar într-o măsură mult mai mică. Faptul că antecedentele heredo-colaterale se întâlnesc în proporţia cea mai mică la grupa de vârstă cea mai avansată, ilustrează indirect starea de sănătate mai bună a generaţiilor precedente (8).

Asocierea tuturor celor şase factori de risc cu hipertensiunea arterială a fost semnificativă. Dintre riscurile controlabile menţionăm pe cel al fumătorilor de a dezvolta de 2,66 ori (odds ratio) mai frecvent boala, comparativ cu nefumătorii.

În cazul cardiopatiei ischemice asocierea a fost semnificativă numai pentru antecedente heredo-colaterale şi vârsta peste 55 ani la femei.

Aceste constatări atrag atenţia asupra riscurilor mai mari înregistrate la vârstele tinere, cu potenţial de agravare în timp şi cu afectarea consecutivă a capacităţii de muncă.

## CONCLUZII

1. În intervalul mai 2003 - aprilie 2007, în Clinica de Medicina Muncii, Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi, s-a constatat o morbiditate spitalizată pentru hipertensiune arterială de 9,20 cazuri la 100 persoane internate şi respectiv, pentru cardiopatie

ischemică de 1,98 cazuri la 100 persoane internate. Vârsta medie a întregului lot a fost de 47,96 ± 8,82 ani.

2. Prevalenţa specifică pe vârste a evidenţiat la ambele afecţiuni o creştere pe măsura înaintării în vârstă.

3. La pacienţii internaţi pentru boli cu determinism profesional s-a constatat o asociere semnificativă hipertensiune arterială--factor de risc la toţi factorii de risc investigaţi (sexul masculin ; fumatul zilnic > 10 ţigări ; antecedente eredo-colaterale ; indicele de masă corporală > 30 kg/m$^2$ ; vârsta peste 45 ani la bărbaţi ; vârsta peste 55 ani la femei) şi respectiv, o asociere semnificativă cardiopatie ischemică - antecedente heredo-colaterale şi vârsta peste 55 ani femei.

4. Bolile cardiovasculare sunt prioritare la locul de muncă pentru că afectează frecvent persoanele de vârstă activă şi pot fi reduse printr-un bun program managerial al factorilor de risc de la locul de muncă, rolul medicului de medicina muncii fiind decizional în algoritmul prevenţional al bolilor cardiovasculare. Aceasta presupune muncă în echipă multi-disciplinară : medic de medicina muncii–cardiolog–medic de familie.

## BIBLIOGRAFIE

1. Kuper H, Marmot M. Job strain, job demands, decision latitude, and risk of coronary heart disease within the Whitehall II study. *J Epidemiol Community Health* 2003 ; 57 : 147-153.
2. Kivimaki M, Leino-Arjas P et al : Work stress and risk of cardiovascular mortality : prospective cohort study of industrial employees. *BMJ* 2002 ; 325 : 857-860.
3. Dessoille A, Scherrer J, Truhaut R. *Prècis de médecine du travail*. Paris : Ed. Masson, 1992.
4. Stellman JM. *Encyclopédie de Sécurité et de Santé au travail*. vol.II. Geneve : Ed. BIT, 2002.
5. *** CPSS : Cunoştinţele, atitudinile şi practicile populaţiei generale referitoare la consumul de tutun şi la prevederile legislative din domeniu-rezultatele studiului cantitativ 2007. http : //www.cpss.ro/UserFiles/articleFiles/Prezentare%20studiu%20cantitativ%20fumat _ 10091644.pdf
6. Marcu A, Marcu Gr M, Vitcu L, Giurgincă D. Evoluţia deceselor premature în România în perioada 1994-2000. *Management în sănătate* 2002 ; 2 : 17-20.
7. Constantin B, Oprea V, Mihalache C et al. Punctul de vedere al medicului de medicina muncii în profilaxia bolilor cardiovasculare. *Rev Med Chir Soc Med Nat* 2003 ; 107 : 705-708.
8. Tulchinsky TH, Varavikova EA. *Noua Sănătate Publică - Introducere în Secolul XXI*. Chişinău : Ed. Ulysse, 2003.

## NOUTĂŢI

### SHBG (SEX HORMONE-BINDING GLOBULIN) ŞI RISCUL DZ TIP 2

Nivelurile SHBG circulant (sex hormone-binding globulin) se asociază (sex hormone-binding globulin) cu insulino-rezistenţa, însă nu este clar dacă aceste valori pot prezice riscul de a dezvolta diabet zaharat tip 2. Un studiu caz-control realizat pe 359 femei diagnosticate cu DZ tip 2 si 359 femei fără DZ, la care s-au măsurat concentraţiile plasmatice ale SHBG, în paralel cu genotiparea *SHBG*, a demonstrat că niveluri crescute ale SHBG se asociază cu un risc scăzut de apariţie a DZ tip 2, în timp ce o concentraţie plasmatică redusă a SHBG reprezintă un factor predictiv puternic pentru riscul de apariţie a DZ tip 2. (Ding EL, Song Y, Manson JAE et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *NEJM* 2009 ; 361 : 1152-1163).

*Teodora Vremera*

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009- vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE***

**ARTICOLE ORIGINALE**

# INFARCTUL DE MIOCARD LA PACIENTUL CU DIABET ZAHARAT SAU CU PREDIABET

**Cecilia Mihalcea[1,2], G.I.Pandele[1]**
Universitatea de Medicina si Farmacie ,,Gr.T.Popa" Iasi
Facultatea de Medicină
1. Clinica a VI-a Medicala
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe ,,Sf. Spiridon" Iaşi
2. Ambulatoriul de Specialitate

CHRONIC MIOCARDIAL INFARCTION AMONG PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OR IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE (Abstract) : Chronic myocardial infarction represents one of the most important problems of actual clinical medicine because their incidence is growing especially at young adults (<45 years) and their mortality with no treatment is high in first month after acute myocardial infarction (50%). When cardiovascular disease is associated with diabetes mellitus, evolution of patients is more serious. **Aim** : To compare the disease evolution for two groups of patients - one with patients who have purely chronic myocardial infarction and other with patients who have chronic myocardial infarction associated with glycoregulation disturbances (diabetes mellitus, impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose). **Material and method** : The study group included 205 patients with chronic myocardial infarction ; the study was a retrospective analysis of the clinical and biochemical parameters of patients. **Results** : The patient age was between 37-89 years (the middle age was 65 years) and the predominant environment was urban. All of the patients have chronic myocardial infarction and 60% of them have associated glycoregulation disturbance. The majority of hospitalised patient was symptomatic and the major symptoms where chest pain and dyspnoea. Most patients had abdominal obesity associated with hypertension and tachycardia. The most frequent component of metabolic syndrome was hypertension. More patients had abnormal value of glycaemia, the expression of an inefficient control of the diabetic disease. High level of the serum cholesterol and triglycerides was found more frequently. Hypercholesterolemia was a predominant expression of dyslipidemia in discordance with literature dates for diabetic patient. A different degree of renal failure was found, frequently in patients with glycoregulation disturbances. The electrocardiograms revealed that the majority of patients have a complete (transmural) myocardial infarction and the most frequently localisation was the previous one. The clinical manifestation-breathing and ecocardiographical aspects (law value of EjF and abnormal parietal kinetic) expression of the cardiac failure was found in 46% patients more frequently in diabetic disease. The complication of myocardial infarction -post infarction angina, ventricular aneurism, and arrhythmia -appears more frequently among patient with glycoreglation disturbance. The other vascular territories affected by ATS where cerebral arteries and peripheral arteries. **Conclusion** : This study confirms the unfavourable evolution of myocardial infarction in diabetic patient. **Key words** : MYOCARDIAL INFARCTION, DIABETES, IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE

Infarctul de miocard (IM) reprezinta una din problemele cele mai importante ale medicinii clinice actuale deoarece incidenţa sa este în creştere în special la vârsta tânără .

(<45 ani) şi mortalitatea în absenţa tratamentului prompt şi adecvat este ridicată în prima lună după infarctul miocardic acut (50%), procent care ar putea fi redus prin diagnostic şi tratament precoce (1).

Asocierea tulburărilor de glicoreglare (diabet sau prediabet) la pacientul cu infarct miocardic va influenţa în mod nefavorabil prognosticul pacientului.

Atât diabetul zaharat cât şi prediabetul se constituie ca factori de risc cardiovascular majori, independenţi de alţi factori de risc. Infarctul miocardic, la pacientul diabetic, apare mai frecvent după 40 de ani dar în grupa diabeticilor de vârstă tânără, incidenţa IM este mai mare comparativ cu nondiabeticii. Diabetul zaharat anulează diferenţele dintre sexe în ceea ce priveşte riscul coronarian (2).

Incidenţa IM la pacientul diabetic nu este dependentă de tipul tratamentului antidiabetic ci de dezechilibrul metabolic şi de durata bolii (momentul diagnosticării bolii) (2). Prognosticul pe termen lung al pacientului diabetic cu IM este rezervat datorită recurenţei IM şi a disfuncţiei ventriculare mai frecvente (2).

Infarctul miocardic este mai frecvent şi mai grav prin dimensiunile mai mari şi prin incidenţa crescută a şocului cardiogen şi a insuficienţei cardiace precoce. Asocierea neuropatiei vegetative cu disfuncţie de sistem nervos autonom cardiac determină o "denervare cardiacă", ce se va exprima prin tahicardie de repaus cu creşterea consumului de oxigen şi diminuarea variabilităţii ritmului cardiac, cu predispoziţie spre aritmii (1). Riscul coronarian al diabeticului este asemănător cu riscul pacientului nondiabetic care a prezentat un IM în antecedente. La pacientul diabetic, riscul anual de evenimente coronariene este de 2-5% (1).

Mecanismele principale ale riscului aterogen crescut în diabetul zaharat tip II sunt:

- asocierea frecventă a hipertensiunii arteriale (o creştere a TA cu 10 mmHg creşte riscul evenimentelor cardiovasculare cu 20%)
- un tablou dislipidemic caracteristic (dislipidemia caracteristică in diabet este reprezentată de hipertrigliceridemie asociată cu scaderea HDL-col)
- obezitatea asociată în mod frecvent cu diabetul
- hiperinsulinismul cu creşterea sintezei de esteri de colesterol în peretele vascular
- proliferarea subendotelială a celulelor musculare netede
- stare procoagulantă cu amplificarea agregării plachetare şi creşterea PAI-1,cu inhibarea fibrinolizei fiziologice.

Diabetul zaharat şi hipertensiunea se potenţează reciproc în accelerarea marcată a leziunilor cardiovasculare. Un studiu efectuat de cercetătorii danezi a arătat că 51% dintre pacienţii cu diabet zaharat tip I şi 80% dintre pacienţii cu diabet zaharat tip II au prezentat valori crescute ale tensiunii arteriale (3).

Hipertensiunea este mai frecventă la pacientul diabetic, cu variaţii mici ale ritmului nictemeral, monitorizarea Holter relevând un profil tensional de tip non-dipper sau dipper inversat. Absenţa scăderii tensiunii arteriale în timpul nopţii se datorează neuropatiei autonome sau nefropatiei diabetice incipiente.

Complicaţiile micro- şi macrovasculare ale diabetului zaharat tip II se amplifică prin prezenţa hipertensiunii (3).

Pacientul diabetic prezintă de cele mai multe ori şi creştere în greutate, mai ales în diabetul zaharat tip II. Această asociere este în concordanţă cu frecvenţa în creştere a obezităţii în populaţia generală. În Europa jumătate din populaţia adultă prezintă suprapondere sau obezitate iar 2 din 3 adulţi americani prezintă, de asemenea, creştere anormală în greutate.

Obezitatea influenţează metabolismul lipidelor, toleranţa la glucoză şi, prin intermediul acestor factori, creşte riscul de boală cardiovasculară mai mult decât prin prezenţa obezităţii ca factor independent (4).

Pacientul diabetic prezintă frecvent un profil lipidic modificat. Dislipidemia tipică în diabet este reprezentată de o asociere a hipertrigliceridemiei cu scăderea patologică a valorilor HDL-col, modificare direct proporţională cu gradul dezechilibrului metabolic.

Faţă de frecvenţa de 20% întâlnită în populaţia nondiabetică, dislipidemia apare în diabetul zaharat tip 2 dezechilibrat în proporţie de 50-60% iar în cel echilibrat în proporţie de 25%(5).

Pacientul diabetic cu dislipidemie asociată va avea un risc crescut de producere a arterosclerozei la nivel coronarian, cerebral sau la nivelul vaselor periferice ale membrelor (1).

La pacientul diabetic, ateroscleroza are următoarele particularităţi:

- apare mai precoce şi este mai extinsă, afectând două sau trei artere coronare
- stenozele sunt în număr mai mare şi determină o obstrucţie mai accentuată,
- afectează trunchiurile vasculare
- circulaţia colaterală nu este suficient dezvoltată, consecintă a scăderii angiogenezei.

La pacientul diabetic, prevenţia secundară după producerea IM trebuie să cuprindă :

- control glicemic strict prin dietă şi educaţie
- scăderea ponderală
- exerciţiu fizic moderat
- controlul factorilor de risc asociaţi (hipertensiune, dislipidemie).

## MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul efectuat a fost de tip retrospectiv şi a analizat comparativ două categorii de pacienţi:

- pacienţi diagnosticaţi doar cu IM cronic, fără tulburări asociate de glicoreglare
- pacienţi diagnosticaţi cu IM cronic asociat cu diabet zaharat sau prediabet.

Lotul de studiu a cuprins 205 pacienţi care au fost internaţi în Clinica Medicală a Spitalului Parhon în perioada 01.01.2007-31.12.2007.

Criteriul principal utilizat pentru alegerea pacienţilor a fost prezenţa IM cronic, diagnosticul fiind stabilit pe baza examenului electrocardiografic (EKG) şi a datelor anamnestice, un al doilea criteriu de selecţie fiind reprezentat de prezenţa tulburărilor de glicoreglare exprimate sub forma diabetului zaharat (glicemie "a jeun" >126 mg/dL) sau a prediabetului (glicemie "a jeun"=100-125 mg/dL = glicemie "a jeun" anormală sau glicemie la 2h în testul TTGO, $G_{2h}$ >140 mg/dL dar <200 mg/dL = intoleranţă la glucoză).

Au fost studiate caracteristicile generale ale pacienţilor - vârsta, sexul, mediul de provenienţă. Pe baza datelor anamnestice s-a stabilit prezenţa la momentul internării a simptomelor de tip cardiovascular sau a altor simptome.

Examenul obiectiv al pacientului a permis o apreciere a valorilor tensiunii arteriale (TA) şi a frecvenţei cardiace (FC) precum şi a aspectelor morfologice, o atenţie deosebită acordându-se supraponderii si obezităţii cu cele două tipuri - android si ginoid.

Antecedentele personale patologice ale pacienţilor au fost utile pentru a stabili existenţa unor componente ale sindromului metabolic (SM) precum si prezenţa factorilor de risc cardiovascular.

Au fost analizate valorile parametrilor biochimici ale pacienţilor studiaţi pentru a aprecia gradul de echilibru al bolii diabetice, tipul de profil lipidic, afectarea funcţiei renale.

Examenul EKG a permis stabilirea tipului de IM (transmural sau subendocardic), localizarea IM, prezenţa tulburărilor de conducere şi a aritmiilor, cunoscute a fi complicaţii posibile ale IM.

A fost analizată prezenţa altor complicaţii ale bolii ischemice: angina postinfarct miocardic, pe baza anamnezei şi prezenta anevrismelor cardiace, la examenul ecocardiografic.

Prezenţa decompensării bolii cardiace a fost apreciată, în mod subiectiv prin simptomele descrise de pacient iar în mod obiectiv prin prezenţa ralurilor pulmonare de stază, a edemelor gambiere, a hepatomegaliei, precum şi prin examenele paraclinice (radiografia toracică - cardiomegalie, stază pulmonară; ecocardiografia - prezenţa tulburărilor de kinetică parietală şi valoarea fracţiei de ejecţie).

A fost cercetată şi prezenţa afectării altor teritorii vasculare, în special la nivel cerebral (artere carotide, artere cerebrale) sau la nivel vascular periferic (arterele membrelor inferioare).

**Analiza statistică**

Pentru prelucrarea statistică a datelor am folosit programul de analiză SPSS. Exprimarea punctuală a indicatorilor statistici nu are valoare fără determinarea intervalului de confidenţă. Am folosit pentru comparare şi descriere metode de determinare a acestor intervale de variaţie cu încredere de 95%

Compararea variabilelor de tip continuu a fost realizată folosind testul Anova sau t (Student). Am acceptat nivelul de semnificaţie standard de 5%

Pentru variabilele de tip categorial am aplicat tehnici de analiză ale frecvenţelor. În mod special am folosit testul $\chi^2$ cu eventuale corecţii in funcţie de particularităţile datelor .

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

În lotul de studiu au fost incluşi 205 pacienţi cu vârste cuprinse între 37 -89 ani, vârsta medie fiind de 65 ani.

Pentru vârsta $<50$ ani afectarea predominantă a fost întâlnită la bărbaţi, raportul B : F = 2 : 1, după această vârstă procentele fiind aproximativ egale. Diferenţa existentă între bărbaţi şi femei se poate explica prin :

- prezenţa cardiopatiei ischemice mai frecventă la bărbaţi înaintea vârstei de 50 ani
- prezenţa fumatului
- mortalitate crescută în faza acută a IM pentru femei.

Mediul din care au provenit pacienţii a fost predominant urban.

Toti pacienţii studiaţi erau cunoscuţi cu IM. O parte a acestora aveau asociat şi diabetul zaharat (44,9%) sau prediabetul (15,6%). Relaţia temporală între IM cronic şi diabetul zaharat (DZII) a fost următoarea :

- la momentul apariţiei IM pentru 22% dintre pacienţi valorile glicemiei "a jeun" au fost normale(G $<100$ mg/dL), 35,6% pacienţi erau cunoscuţi anterior cu DZ II, 8,3% pacienţi au fost nou diagnosticaţi cu DZ II, relevând faptul ca DZ II poate preexista la pacientul cu IM acut sau evenimentul coronarian acut poate fi factorul care transformă diabetul zaharat latent în boală manifestă.
- o proporţie de 34% pacienţi prezentau tulburări de glicoreglare (prediabet) exprimate sub formă de glicemie "a jeun" anormală sau prin scăderea toleranţei la glucoză (test TTGO).

La internare majoritatea pacienţilor erau simptomatici, principalul simptom întâlnit fiind durerea de tip anginos (80% pacienţi) urmat de dispnee de efort (46%) sau de repaus (5,85%). Alte simptome au fost de tipul claudicaţiei intermitente sau al manifestărilor cerebrale - vertij, cefalee.

Atât durerea anginoasă cât şi dispneea au fost mai frecvent întâlnite la pacientul cu tulburări de glicoreglare.

La examenul obiectiv valorile tensiunii arteriale (TA) sistolice au fost cuprinse între 85 şi 230 mmHg iar ale TA diastolice între 40 şi 120 mmHg. Valori patologice ale TA sistolice au fost prezente la 42,9% pacienţi iar pentru TA diastolică la 62,44%. Pentru TA sistolo-diastolică s-au constatat valori patologice la un procent de 40% din întreg lotul de pacienţi, mai frecvent la pacientul cu diabet (75%) sau prediabet (62%), insulinorezistenţa prezentă la pacientul cu tulburări de glicoreglare favorizând apariţia hipertensiunii.

Valori ale frecvenţei cardiace $>80$ /min. au fost întâlnite la pacienţii cu tulburări de glicoreglare în procent mai mare (40%), explicaţia acestui fenomen fiind neuropatia vegetativă autonomă.

Dintre caracteristicile morfologice ale pacienţilor, obezitatea a fost întâlnită în proporţie de 50%, cu o frecvenţă uşor crescută la pacientul cu diabet sau prediabet, predominantă fiind forma androidă.

Principalele antecedente personale patologice întâlnite la pacienţii studiaţi au fost: dislipidemia (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, dislipidemie mixtă), hipertensiunea, hiperfibrinogenemia. Toate cele trei tipuri de dislipidemii împreună cu valorile tensionale crescute precum şi un status protrombotic au fost mai frecvente la pacientul cu tulburări de glicoreglare.

Aceste afecţiuni preexistente se constituie drept componente ale sindromului metabolic, componenta cea mai frecvent întâlnită fiind hiprtensiunea.

La examenele de laborator s-a constatat prezenţa unor valori ale glicemiei "a jeun" $>126$ mg/dL la o proporţie de 77% dintre pacienţii diabetici, ceea ce arată un control ineficient al bolii diabetice, aspect confirmat şi de valorile patologice ale HbA1c.

O analiză a profilului lipidic al pacientului a arătat prezenţa hipertrigliceridemiei la un procent de 35% pacienţi. Hipercolesterolemia a fost prezentă la o proporţie mai mare de pacienţi (42%) comparativ cu hipertrigliceridemia, mai frecvent la pacientul diabetic, care a prezentat şi valori scăzute ale HDLcol (patologice).

O apreciere a funcţiei renale a arătat prezenţa unor variate grade de insuficienţă renală (creatinina $>1,3$ mg/dL) la aproximativ 1/3 dintre pacienţi, afectarea fiind mai frecvent întâlnită la pacientul cu diabet.

La examenul EKG s-a constatat că majoritatea pacienţilor (92%) au suferit un infarct transmural, o mică parte (8%) având o afectare subendocardică. Infarctul miocardic localizat anterior a fost cel mai frecvent întâlnit pentru întreg lotul de pacienţi iar pentru pacientul cu tulburări de glicoreglare localizarea inferioară a infarctului a fost predominantă (60%pentru pacienţii cu diabet şi 56% pentru cei cu prediabet).

Prezenţa elementelor de decompensare cardiacă a fost apreciată subiectiv prin dispnee (46% pacienţi cu dispnee de efort), iar obiectiv prin prezenţa ralurilor de stază pulmonară (50%), a edemelor periferice (7%) sau a hepatomegaliei (4%).

Examenul radiologic toracic a relevat prezenţa cardiomegaliei şi a stazei pulmonare, mai fecvent întâlnită la pacientul diabetic. Ecocardiografia a relevat prezenţa tulburărilor de kinetică parietala la 85% pacienţi precum şi valori scăzute ale fracţiilor de ejecţie la 78% dintre pacienţi, confirmând astfel prezenţa insuficienţei cardiace.

Infarctul miocardic se însoţeşte în mod frecvent de complicaţii iniţiale sau tardive. Dintre complicaţiile tardive angina post infarct miocardic a fost prezentă la 80% pacienţi, mai frecvent la pacienţii cu tulburări de glicoreglare. Un anevrism constituit al peretelui ventricular a fost întâlnit în proporţie de 8%, mai frecvent la pacientul cunoscut doar cu infarct miocardic, iar dintre aritmii fibrilaţia atrială a fost predominantă, fiind întâlnită la 18% dintre pacienţi.

Afectarea altor teritorii vasculare a fost studiată la nivelul arterelor periferice (AOMI prezentă la 11% dintre pacienţi) şi la nivel cerebral (6% pacienţi cu AVC). Examenul ecografic cardiac a arătat că aproximativ 1/3 din pacienţi prezentau o afectare valvulară de tip degenerativ. Afectarea altor teritorii vasculare, indiferent de localizare, a fost mai frecvent întâlnită la pacientul cu tulburări de glicoreglare.

Apariţia bolii cardiace de tip ischemic a fost favorizată de anumite condiţii patologice sau anumiţi factori consideraţi factori de risc. Vârsta medie a pacienţilor a fost de 65 ani, iar sexul predominant a fost cel masculin. Antecedentele heredo-colaterale de tip cardiovascular au fost prezente pentru un număr mare de pacienţi, mai frecvent pentru pacienţi cu tulburări de glicoreglare (55%). O proporţie de 45% pacienţi au fost fumători, iar o mare parte a acestora (63%) erau cunoscuţi anterior cu HTA şi HVS secundară (69%).

Probabil alţi factori de risc ca diabetul zaharat şi prediabetul, împreună cu obezitatea (46%) şi dislipidemia (47%), au favorizat apariţia modificărilor de tip aterosclerotic la nivel coronarian şi constituirea bolii ischemice.

## CONCLUZII

Pacienţii incluşi în studiu au avut vârsta medie de 65 ani, confirmând faptul că boala cardiovasculară apare la vârsta înaintată

S-a constatat că, înaintea vârstei de 50 ani, bărbaţii prezintă mai frecvent o afectare cardiacă (6) şi că prezenţa diabetului duce la o anulare a diferenţelor dintre sexe în ceea ce priveşte frecvenţa bolii cardiovasculare, confirmând astfel datele din literatură (2).

Mediul urban, caracterizat prin prezenţa stresului ca factor de risc, a fost cel mai frecvent întâlnit la pacienţii studiaţi.

O parte din pacienţi au fost diagnosticaţi cu DZ II la momentul internării pentru infarctul miocardic, deci boala cardiacă acută poate condiţiona manifestarea unei boli diabetice latente până la acel moment (2).

Principalul simptom clinic la pacienţii analizaţi a fost durerea anginoasă. O parte a pacienţilor diabetici nu au prezentat durere, fenomen explicat prin prezenţa neuropatiei autonome (7).

Valori crescute ale tensiunii arteriale au fost întâlnite mai frecvent la pacientul cu tulburări de glicoreglare, confirmând asfel faptul că insulino-rezistenţa favorizează apariţia hipertensiunii (8).

Sindromul metabolic cu componentele sale (obezitate, dislipidemie, HTA, hiperfibrinogenemie, tulburări de glicoreglare) a fost frecvent întâlnit la pacienţii studiaţi, confirmând asfel că dezechilibrul metabolic are un rol important în apariţia bolii cardiovasculare (8,9).

Un număr mare de pacienţi au prezentat valori crescute ale glicemiei, care reflectă un control ineficient al diabetului, acest dezechilibru al bolii diabetice crescând riscul de apariţie al bolii cardiovasculare.

Analiza profilului lipidic a arătat o frecvenţa mai mare a hipercolesterolemiei, în comparaţie cu hipertrigliceridemia, aspect care nu concordă cu datele din literatură, care arată că dislipidemia tipică în diabetul zaharat este reprezentată de hipertrigliceridemia (2).

Funcţia renală a fost alterată la aproximativ 1/3 dintre pacienţi, ca urmare a bolii diabetice insuficient controlate dar şi a prezenţei hipertensiunii, ambele contribuind la evoluţia în timp a bolii ischemice renale.

La examenul EKG s-a constatat că infarctul transmural a fost mai frecvent decât cel subendocardic, localizarea fiind predominant anterioară, evoluţia pacientului cu aceste caracteristici ale IM fiind grevată de complicaţii frecvente. Asfel decompensarea cardiacă globală apreciată subiectiv (dispnee) sau obiectiv (raluri de stază, hepatomegalie) a fost întâlnită la 50% dintre pacienţi. Evaluarea paraclinică prin examen radiologic (cardiomegalie, staza pulmonară) sau prin ecocardiografie (tulburări de kinetică parietală, scăderea fracţiei de ejecţie prin insuficienţă mitrală de cauză ischemică) a relevat prezenţa insuficienţei cardiace, afectarea fiind mai frecventă la pacientul diabetic.

Studiul efectuat asupra altor teritorii vasculare a arătat că la pacientul cu diabet sau produs mai frecvent accidente vasculare cerebrale (7% dintre pacienţii cu diabet şi 6% dintre pacienţii cu prediabet) şi a fost

întâlnită mai des arteriopatia obliterantă a membrelor inferioare - 9165 dintre pacienţii cu diabet si 35 dintre pacienţii cu prediabet).

Factorii de risc cardiovasculari au fost întâlniţi în număr mai mare la pacientul cu diabet (vârsta înaintată, sexul masculin, antecedente heredocolaterale de tip cardiovascular, fumatul, hipertensiunea) în concordanţă cu datele din literatură care arată că la pacientul cu DZ se constată o agregare a factorilor de risc cardiovascular.

S-a confirmat prin acest studiu că evoluţia pacientului cu infarct miocardic asociat cu boala diabetică este mai gravă, comparativ cu cea a pacientului fără tulburări de glicoreglare, fiind grevată de numeroase complicaţii.

## BIBLIOGRAFIE

1. Ginghină C, Băcanu Gh, Marinescu M, Dragomir D. *Cordul diabetic*. Bucureşti : Ed. Infomedica, 2001.
2. Ginghină C, Marinescu M, Dragomir D. *Îndreptar de diagnostic şi tratament in infarctul miocardic acut*. Bucureşti : Ed. Infomedica, 2002.
3. Rosano GMC. *Diabetes and Cardiovascular Disease*. London : Wolters Kluwer Health, 2006.
4. Graham IM, Agostino RBD sr. *Managing Cardiovascular Risc*. Oxford : Clinical Publishing, 2007.
5. Gherasim L. *Medicina internă, Bolile cardiovasculare şi metabolice*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1996.
6. Doggen CJM, Berckmans EJ. C-reactive protein, cardiovascular risk factor and asociation with miocardial infarction in men. *J Int Med* 2000 ; 248 : 406-414.
7. Braunwald E editor. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia : M.A.S.T., 1997.
8. Gherasim L, Apetrei E. *Actualităţi în cardiologie*. Bucureşti : Ed. Medicală Amaltea, 1998.
9. Butler J and al. Metabolic syndrom and the risk of cardio-vascular disease in older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 (8) : 1595-1602.
10. Smulders YM, Thijs A, Twisk JW. New cardio-vascular risk determinants do exist and are clinically useful. *Eur Heart J* 2008 ; 29 : 436-440.

## NOUTĂŢI

### EFECTUL EDTA-ULUI ŞI AL ACTIVĂRII SONICE ŞI ULTRASONICE ÎN PENETRAREA HIPOCLORITULUI DE SODIU ÎN CANALELE ACCESORII RADICULARE

Penetrarea soluţiilor de irigare endodontică în canalelel laterale accesorii este importantă pentru completa antiseptizare a spaţiului endodontic. Soluţiile propuse pentru atingerea acestui dificil deziderat includ utilizarea EDTA-ului pentru permeabilizarea canalelor accesorii şi activarea sonică şi ultrasonică a soluţiei de hipoclorit. Rezultatele acestui studiu, realizat in vitro, au demonstrat că utilizarea anselor endodontice activate sonic sau ultrasonic, introduse pâna la 2mm din lungimea de lucru, permit o mai bună irigare a canalelor laterale comparative cu irigarea simplă cu soluţie de hipoclorit de sodiu 5,25%. Daca irigarea cu seringa asigură penetrarea antisepticului doar atât cât pătrunde acul, în cazul activării sonice şi ultrasonice timp de 1 minut, irigarea canalelor laterale a fost mai bună, până la 4,5mm, respectiv 2mm de lungimea de lucru. Utilizarea soluţiei de EDTA 17% nu a îmbunătăţit semnificativ penetrarea hipocloritului în canalele laterale (De Gregorio C, Estevez R, Cisneros R, Heilborn C, Cohenca N. Effect of EDTA, Sonic, and ultrasonic activation on the penetration of sodium hypochlorite into simulated lateral canals : an in vitro study. *J Endodont* 2009 ; 35(6) : 891-895).

*Gianina Iovan*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE*** **ARTICOLE ORIGINALE**

# CARDIODEPRESSIVE EFFECTS OF ALCOHOL

**A. Krasniqi**
University Clinical Centre Prishtina Kosovo
Department of Cardiology
Internal Medicine Clinic

CARDIODEPRESSIVE EFFECTS OF ALCOHOL (Abstract): The toxic effect of alcohol on the heart was recognized long time ago. The aim of our study was to evaluate the cardiodepressive effect of alcohol in our in-patients and compare the obtained results with those in the literature. **Material and method**: The study included 187 patients (184 men and 3 women) aged 30 to 75 years and followed-up for 8 years. All patients underwent a series of biochemical and hematological test and paraclinical investigations. **Results**: Our study demonstrates the toxic effects of alcohol on the contractile function of the myocardium, and the deterioration of the global left-ventricular contractile function in all patients. In all our patients the following were found: enlarged cardiac chambers, increased left ventricular mass, systolic dysfunction (reduced left ventricular ejection fraction and shortening fraction), diffuse left ventricular hypokinesis, normal or thickened wall, and signs and symptoms of heart failure. **Conclusion**: The severity of the clinical symptoms and the results of the performed examinations were directly related to the amount and duration of alcohol consumption. **Key words**: ALCOHOL CONSUMPTION, ECHOCARDIOGRAPHY, EJECTION FRACTION

The effect of alcohol on the heart was recognized long time ago, but the consumption and production of alcoholic beverages is nowadays increasing.

Experimental and clinical epidemiological studies proved the toxic effect of ethanol on myocardium, and especially on its microstructure, resulting in biochemical, structural and functional alterations of myocardial cells. Many studies have shown that ethylic alcohol may cause depression of myocardial contractility in healthy subjects, and especially in patients with preexisting heart diseases.

Alcohol reduces myocardial contractility through: interference with transmembrane cellular channels which control the entrance of Ca$^{2+}$ into the cells, interruption of energy production process at mitochondrial level, reduction of Ca$^{2+}$ entrance in the sarcoplasmic reticulum, interference with the contractile function of myocardial fibers, reduction of the sensitivity of Ca$^{2+}$ contractile proteins, and the formation of ethyl esters of fatty acids (1,2,3). These perturbations are caused either by the direct action of ethylic alcohol, or by its metabolite, acetaldehyde.

Acetaldehyde is a potent oxidant, and, as such, increases oxidative stress, leading to the formation of oxygen radicals with subsequent endothelial and tissue dysfunction. The purpose of our study was to evaluate the cardiodepressive effect of alcohol in our patients and to compare the obtained results with those in the literature.

## MATERIALS AND METHODS

About 70% of the patients included in this study had been hospitalized several times for the same symptoms and pathology, and the remaining 30% for the first time. The patients included in the study were selected based on history data in the admission files indicating that they were alcohol consumers, as well as according to the amount and duration of alcohol consumption. History also revealed the occurrence of clinical symptoms following abusive alcohol consumption, the improvement of symptoms after withdrawal, and their reoccurrence when alcohol intake was resumed. The laboratory criteria were: biological data, chest X-rays, electrocardiogram, echocardiogram, and exercise testing.

The chronic alcohol-consuming patients with heart diseases that favor the dilatation of heart chambers (valvular diseases, ischemic and congenital heart diseases), as well as those who denied having consumed alcohol despite the clinical and laboratory examinations were positive for alcoholic cardiomyopathy were excluded from the study.

The patients were divided into three groups according to the amount and duration of alcohol intake (fig. 1 and 2).

For every patient included in this study the following were recorded: reasons for his admission, area (urban or rural), age, gender, occupation, physical examination, laboratory tests, therapy, and course of the disease. The following biochemical and blood tests were performed in every patient: glucose, cholesterol, triglycerides, urea, creatinine, transaminase (TGO, TGP, CGT), alkaline phosphatase, electrolytes, leukogram, and MCV. Also, EKG, chest X-rays (posterioanterior view in all patients and lateral view in some of them), and transthoracic echocardiography were performed in all patients, while only in some of them arterial blood pressure and cardiac rhythm were monitored 24 hrs. Four patients underwent coronarography and right and left catheterism. In the two patients who died while in hospital an autopsy was performed.

Transthoracic echocardiography was the most important investigation in the study patients. Echocardiographic measurements were performed with a WINGAMED device equipped with 2.3-3.4 MHZ transducers. This investigation helped us assess the following echocardiographic parameters: end-diastolic and end-systolic diameters, shortening fraction, left ventricle mass, morphology of cardiac valves, E-septum distance, left ventricular ejection fraction, all of them measured according to the standards of the American Society of Echocardiography. Thrombotic masses were found to be present in the heart chambers of some patients. During echocardiographic examination, the patients were placed in left lateral decubitus with their left arm under the

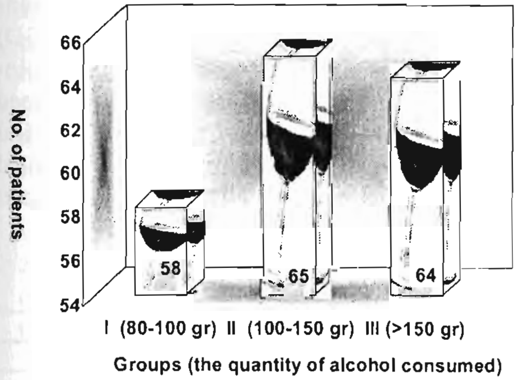


**Fig. 1.** The classification of patients according to the quantity of alcohol consumed

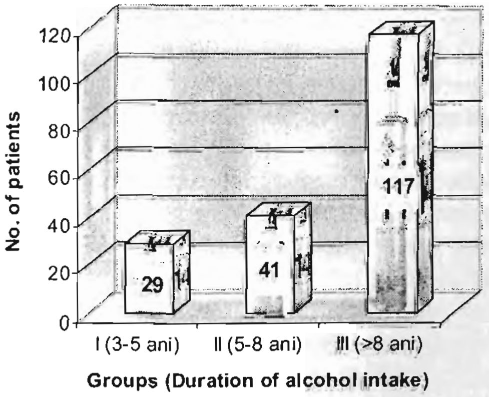


**Fig. 2.** The classification of patients according to the duration of alcohol consumption

head. Through transducer manipulations several views were obtained thus helping us to more clearly visualize the heart structures.

For the computerized statistical analysis, the qualitative variables were presented as number of cases and percentages of the total absolute number of cases from the group of studied patients.

## RESULTS

Chest X-ray shows the presence of cardiomegaly. The cardiothoracic index was calculated by means of the following formula:

$$CI = \frac{\textbf{TD}\ (\textit{transverse heart diameter})}{\textbf{TTD}\ (\textit{transverse thoracic diameter})}$$

According to CTI values the patients were divided into 3 groups: group I with a CTI of ± 0.50, group II with a CTI between 0.50 and 0.60, and group III with a CTI of >0.60. Most of out cases belonged to group II (95 cases, 51%). These patients reported an intake of >150 grams alcohol/day for more than 8 years. The group with a CTI >0.60 (54 patients, 30%) ranked second, the patients reporting an average alcohol intake of 100-150 grams/day for 5 to 8 years. The remaining patients belonged to group I. We noticed a significant CTI decrease in 5 patients who had not drunk any alcohol for periods of time exceeding 15-24 months. The value of CTI as compared to the amount of alcohol intake per day calculated in 187 patients showed a positive correlation of this parameter with the amount and duration of alcohol ingestion. CTI proved to be a good indicator of prognosis and treatment efficacy, as its value decreased during withdrawal or, contrary, increased when alcohol continued to be ingested.

The echographic data were obtained by transthoracic echocardiography performed on several incidences by means of the following methods: M-mode, B-dimensional, color Doppler, and pulse Doppler. These methods allowed us to continuously assess the global contractile function and the shortening fraction, and taken together these enabled us to point out the reduction of the shortening fraction and the global left ventricular ejection fraction. Doppler techniques were used to evaluate the presence and extent of associated valvular regurgitation, to assess pulmonary pressure, and to gain insights into diastolic function of the left ventricle. In order to calculate the shortening fraction (SF) and the left ventricle ejection fraction (LVEF) we used Teicholz formula. The patients who ingested a larger amount of alcohol over a longer period of time showed a higher deterioration of the global left ventricular ejection fraction as compared to those who ingested a smaller amount and for a shorter period of time (table I).

TABLE I

**Case distribution according to the quantity of ingested alcohol and the LVEF**

| **Groups / Quantity** | **EF>50%** | **EF=35-50%** | **EF=20-35%** |
|---|---|---|---|
| I - 80-100 g | 2.5% | 2.5% | 7.5% |
| II -<100 g | 0% | 7.5% | 32.5% |
| III- <150g | 0% | 12.5% | 35% |

The parameters of the systolic function of the left ventricle and the diameter of heart chambers (left ventricular end diastolic dimension - LVEDD - and left ventricular end systolic dimension - LVESD) were assessed by means of echocardiography and CTI by chest X-rays performed in a number of patients with more hospital admission. We also determined the so-called alcoholism markers: GGT (gamma-glutamyl transferase) and MCV (mean corpuscular volume) during every hospitalization and compared them with the data obtained during the previous hospital stay(s). All these investigations clearly showed that the patients who continue to drink alcohol develop a worsening of their clinical symptoms, deterioration of echographic parameters EF and SF, much dilated heart chambers, and a much enlarged cardiac contour (table II).

TABLE II

**Assessment of certain biological and hemodynamic data**

| **Biological and hemodynamic data** | **No. of hospitalizations** | | |
|---|---|---|---|
| | **I** | **II** | **< III** |
| CTI | 0,52 ± 2 | 0,57 ± 3 | 0,66 ± 4 |
| LVEF | 40 ± 5 | 37 ± 4 | 25 ± 4 |
| LVEDD | 60 ± 3 | 67 ± 4 | 70 ± 5 |
| LVESD | 35 ± 3 | 45 ± 5 | 53 ± 3 |
| FS | 24 ± 4 | 21 ± 3 | 20 ± 6 |
| MCV | 96 ± 4 | 98 ± 6 | 106 ± 5 |
| GGT | 78 ±13 | 98 ± 18 | 116 ± 23 |

LVEF = LV ejection fraction; FS = shortening fraction; CTI = cardiothoracic index; MCV ($\mu$L) = mean corpuscular volume; GGT = Gamma-glutamyl transferase; LVEDD = left ventricular enddiastolic dimension; LVESD = LV endsistolic dimension

Three of the patients in this study died in hospital, and a rather small number had a good course after total abstinence of 1 to 2 years (cardiomegaly reduction, improved contractile function).

## DISCUSSIONS

Clinical studied have proven that there is a positive correlation between the deterioration of the contractile function of myocardium and the amount and duration of alcohol intake, which results in the reduction of global contractile fraction of the left ventricle, both in men and women (4).

Our study is in agreement with previously published studies on the harmful effects of alcohol on the contractile function of myocardium. The resulting deterioration in the global contractile function of the left ventricle (decreased ejection fraction and reduced shortening fraction of the left ventricle) was found in all the patients included in this study, its level depending on the duration and amount of alcohol intake. There are different opinions in what concerns the amount and duration of alcohol ingestion involved in the development of alcoholic cardiomyopathy. Some authors suggest that more than 62 g alcohol ingested daily in men and 56 g in women for more that 5 years increases the occurrence of alcoholic cardiomyopathy, while others say this daily amount would be 50-120 g for 10 years (5,6). The so-called "safety threshold", that is the amount of alcohol that may be ingested without increasing the risk of developing any heart disease, has not been defined so far (5).

As to the myocardial structural changes revealed at autopsy, these were nonspecific and largely similar to those occurring in other forms of dilated cardiomyopathy. Clinical studies performed on patients with alcoholic cardiomyopathy revealed that the pathological changes occurring in abusive alcohol users are numerous; thus at microscopic examination they consist in fibrous myocardial degeneration, interstitial edema, lymphatic plasma cell infiltration, isolated myocyte necrosis, mitochondrial and endoplasmic reticulum injuries, and at gross examination, in dilated heart chambers, elements leading to the deterioration of the contractile function, and excito-conduction function of the hear rhythm (6,8,9).

In our cases, the gross examination showed: enlargement of the heart ventricles, both of the atrium and ventricle chambers, intact valvular system, normally looking pericardium. The histopathological examination of the samples taken from various parts of the myocardial tissues showed changes that were not specific to alcoholic cardiomyopathy: diffuse interstitial fibrosis, significant congestion and interstitial and perivascular edema, enlarged myocardial fibers with large hyperchromic nucleus located in the center next to others atrophied nuclei, accumulation of paravascular lipofucsin pigments. Clinical studies have proved that total abstinence in the early stages of disease leads to the improvement of symptoms, remission of cardiomegaly and improvement of the hemodynamic and biological parameters; however, the cases of "restitutio ad integrum" are rare (8,9). The course of alcoholic cardiomyopathy may be stopped, delayed or reversible, depending on several factors: duration and amount of alcohol ingestion, individual pathological response to alcohol intake, time and consistency of total abstinence (complete withdrawal) from alcohol consumption. On the other hand, administering a drug treatment without recommendation of abstinence could lead to the persistence and progression of the disease. In this instance, the therapy initiated by the doctor minimizes the importance of this recommendation, thus condemning the patient to useless expenditure and lowering of his/her life expectancy.

In our study, a rather small number of patients had a good course after 1 to 2 years of total abstinence from alcohol (cardiomegaly reduction, improved contractile function and clinical symptoms), despite the fact that all patients were recommended to quit drinking alcohol. Most of our patients returned to hospital as they were unable to follow the treatment and could not stop drinking alcohol, while in others, despite alcohol withdrawal and treatment follow up, the disease worsened due to the advanced stage of their condition. The much higher incidence of the heart disease due to abusive alcohol consumption called ACM (alcoholic cardiomyopathy) in men does not reflect their higher predisposition to developing this disease, but rather the fact that women usually hide, or, more exactly, do not admit being alcohol consumers.

Clinical studies have proven that if in patients with alcoholic cardiomyopathy alcohol consumption is stopped the ejection fraction increases, while if alcohol consumption continues the ejection fraction decreases (1,4,10,11).

## CONCLUSIONS

The harmful effect of alcohol on the myocardium is directly related to the amount and duration of alcohol intake. In our study, the reduction of ejection fraction and shortening fraction of the left ventricle was directly related to the amount and duration of alcohol consumption.

Our study emphasizes the higher occurrence of alcoholic cardiomyopathy in men (without excluding its occurrence among women, who represented, however, only 2% of our cases) and also in individuals aged 45 to 65 years (without excluding the extremes: young and elderly). The minimum daily alcohol intake that may cause heart disease is generally higher than 80 g for more than 5 years, and lower than 80 g for less than 5 years in women. Complete withdrawal may improve the clinical symptoms and biological parameters, but resuming the alcohol intake, failure to follow the hygienic and dietary requirements and the drug treatment result in relapses and even in the worsening of clinical symptoms, as well as in complications to other organs.

## REFERENCES

1. Braunwald E. *Heart Diseases. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002, 1412-1413.
2. Preedy VR, Atkinson LM, Richardson PJ et al. Mechanisms of ethanol induced cardiac damage. *Br Heart J* 1993; 69: 197-200.
3. Sudarikova YuV, Bakeeva LE, Tsiplenkova VG. Ultrastructure of mitochondrial reticulum of human cardiomyocytes in alcohol cardiomyopathy. *Biochem* 1997; 62: 989-1002.
4. Gavazzi A, De Maria R, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1114-1118.
5. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest* 2002; 121: 1638-1650.
6. Guillo P, Mansourati J, Maheu B et al. Long-term prognosis in patients with alcoholic cardiomyopathy and severe heart failure after total abstinence. *Am J Cardiol* 1997; 79 (9): 1276-1278.
7. Georgescu IMG, Arsenescu C. *Tratamentul raţional al bolilor cardiovasculare majore*. Iaşi: Ed. Polirom, 2001, 175-181.
8. Gherasim L. editor. *Medicină Internă. Bolile cardiovasculare, metabolice*. vol II. Bucureşti: Ed. Medicală, 1996, 391-394.
9. Friedman Hs. Cardiovascular effects of alcoohol. *Recent Dev Alcohol* 1998; 14: 135-166.
10. Figueredo VM, Chang KC, Baker AJ, Camacho SA. Chronic alcohol-induced changes in cardiac contractility are not due to changes in the cytosolic $Ca^{2+}$ transient. *Arq Bras Cardiol* 1998; 71 (6): 781-785.

**NOUTĂŢI**

### PREDICŢIA DIAGNOSTICULUI DE REFLUX VEZICO-URETERAL FOLOSIND ULTRASONOGRAFIA ŞI SCANAREA DMSA

Autorii îşi propun să evalueze eficacitatea scanării cu acid dimercaptosuccinic (DMSA) şi a ultrasonografiei (US) în comparaţie cu uretrocistografia micţională (UCM) în evocarea diagnosticului de reflux vezico-ureteral (VUR) la copiii sub 2 ani vârstă. Au fost analizate retrospectiv datele medicale şi radiologice înregistrate la copii mai mici de 2 ani, după primul episod de infecţie urinară febrilă (ITU), între ianuarie 2001 şi mai 2007. Au fost analizate senzitivitatea, specificitatea şi valoarea predictivă pozitivă şi negativă a US şi scanării DMSA în diagnosticul VUR. Într-un lot de 220 copii cu un prim episod de ITU febrilă VUR a fost detectat la 67 copii (30,40%). Rata de diagnostic a VUR prin US a fost de 41,7% pentru gradele I –II şi 86% pentru gradele III – IV. Rata de diagnostic prin scanare DMSA a fost de 37,5% pentru gradele I-II şi de 88,4% pentru gradele III-IV. Prin combinarea US şi scanării DMSA s-a obţinut o rata de diagnostic de 95,3% în cazul refluxului de grad mare şi de 62,5% în cazul VUR de grad mic, I-II. Pe perioada de urmărire, cele mai multe dintre VUR de grad mic cu DMSA şi US normale s-au remis sau au diminuat. Cele mai multe dintre cazurile de VUR de grad mare pot fi detectate prin US i scanare DMSA, dar rata de predicţie nu a fost aşa de mare în cazul VUR de grad mic. Totuşi se poate anticipa îmbunătăţirea spontană, fără complicaţii la pacienţii care au fie VUR de grad mic, fie de grad mare dar fără modificări la US sau scanare DMSA (Lee H-Y, Soh BH, Hong CH, Kim MJ, Han SW. The efficacy of ultrasound and dimercaptosuccinic acid scan in predicting vesicoureteral reflux in children below the age of 2 years with their first febrile urinary tract infection., *Pediatr Nephrol*0 2009; 24 (10): 2009-2013).

*Mihaela Munteanu*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

**MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE**

**ARTICOLE ORIGINALE**

# INFLUENŢA REFLUXULUI BILIAR ASUPRA SIMPTOMATOLOGIEI LA PACIENŢII CU LITIAZĂ BILIARĂ VEZICULARĂ PRE- ŞI POSTOPERATOR

**Gabriela Ştefănescu, Gh. Bălan, C. Stanciu**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie

THE RELATIONSHIP BETWEEN BILE REFLUX AND SYMPTOMS IN PATIENTS WITH GALLSTONES BEFORE AND AFTER CHOLECYSTECTOMY (Abstract): Many hypotheses affirm that postcholecystectomy syndrome is caused by alterations in bile flow due to the loss of the reservoir function of the gallbladder. We aimed to establish the relationship between postcholecystectomy symptoms and bile reflux. **Material and method**: Thirty patients with gallstones were included in the study. All patients underwent combined ambulatory pH and bile monitoring (Bilitec). Three months after cholecystectomy, the tests were repeated. **Results**: Before surgery, the median (interquartile range) total time pH $<4$ was 2.8% (0.2-14%) and bilirubin absorbance $>0.14$ was 4.1% (0-17%). After cholecystectomy, the median total time pH $<4$ was 3.7% (1.5 %-11.4%) and bilirubin absorbance $>0$ 14 was 13.25% (5.30%-26.5%). The correlation between total time pH $<4$ and total time bilirubin absorbance $>0.14$ for all patients was good: $r=0.55$, $p<0.001$. Before surgery 65.03% of symptoms were not associated with neither acid nor bile reflux and postcholecystectomy 37.87% of symptoms were associated with bile reflux and 36.95% without any reflux. Cholecystectomy determines increased biliary reflux compared to the patients with gallstones. Related to gallstones, after cholecystectomy dyspeptic complains are more often related to bile reflux. **Conclusion**: Although cholecystectomy itself does cause increased biliary reflux, in most patients with significant duodenogastric reflux symptoms were not correlated with biliary reflux.

**Key words**: GALLSTONES, POSTCHOLECYSTECTOMY SYNDROME, BILE REFLUX, BILE MONITORING

Majoritatea simptomelor asociate litiazei biliare veziculare se remit după colecistectomie, dar o parte persistă după intervenţie sau pot apărea simptome noi, fiind incluse în termenul larg de sindrom postcolecistectomie (SPC) (1,2). Incidenţa SPC variază în studii de la 2,6% până la 47% şi, deşi au fost propuse ipoteze, cauza sau cauzele sale rămân necunoscute. O ipoteză deseori menţionată este cea care susţine implicarea refluxului biliar duodenogastroesofagian în apariţia simptomatologiei postcolecistectomie (1,2,3,4,5).

Scopul studiului a fost de a evalua refluxul gastroesofagian (RGE), duodenogastric (RDG) şi duodenogastroesofagian (RDGE) prin monitorizare simultană Bilitec şi pH-metrică la pacienţi cu litiază biliară veziculară simptomatică şi la pacienţi colecistectomizaţi şi de a identifica o eventuală relaţie de cauzalitate între simptomatologie şi tipul de reflux, acid sau biliar.

## MATERIAL ŞI METODĂ

### Loturi de studiu

Au fost incluşi în studiu 30 de pacienţi diagnosticaţi cu litiază biliară veziculară simptomatică (22 F şi 8 B cu vârsta medie 47,2 ani) cu indicaţie pentru colecistectomie care au fost evaluaţi înainte şi la 3 luni după intervenţia chirurgicală. Pentru toţi subiecţii selectaţi, înaintea evaluării s-a oprit administrarea oricărei medicaţii antiacide, antisecretorii sau cu impact asupra motilităţii digestive. Au fost excluşi pacienţii cu boli cronice digestive şi cei care au avut anterior intervenţii chirurgicale sau endoscopice în sfera digestivă (cu excepţia apendicectomiei).

### Metodă

În intervalul de o săptămână anterior monitorizării refluxului toţi subiecţii au fost evaluaţi prin ecografie abdominală, endoscopie digestivă superioară şi test respirator cu uree marcată pentru identificarea *Helicobacter pylori*.

*Endoscopia digestivă superioară* a urmărit excluderea unei patologii organice care ar putea interfera cu simptomatologia, a consemnat modificările şi a identificat poziţia cardiei pentru plasarea cateterelor utilizate în monitorizarea refluxului.

*Ecografia abdominală* a presupus identificarea calculilor biliari (la evaluarea preoperatorie) şi a exclus altă patologie hepatobiliară asociată.

*pH-metria esofagiană şi monitorizarea ambulatorie esofagiană şi gastrică a refluxului biliar* (monitorizarea Bilitec) s-au efectuat simultan, după un protocol standardizat.

- *pH-metria esofagiană* s-a efectuat utilizând un dispozitiv portabil (Digitrapper MkIII, Synectics Medical Stockholm, Suedia) cu un cateter de antimoniu pentru pH-metrie plasat intraesofagian. Un episod de reflux acid a fost definit ca scăderea pH-ului esofagian sub 4 pentru o perioadă de cel puţin 10 secunde.

- *Refluxul biliar* a fost evaluat utilizându-se un spectrofotometru cu două canale (Bilitec 2000, Synectics, Suedia). Corespunzător datelor din literatură, s-a considerat valoare de referinţă pentru refluxul biliar patologic o absorbţie a bilirubinei $>0,14$ (6). A fost definit ca episod de reflux biliar o creştere a absorbţiei peste valoarea de cut-off de 0,14 pentru o durată de cel puţin 10 secunde.

Cele două sonde (gastrică şi esofagiană) pentru monitorizarea Bilitec şi sonda pentru monitorizarea pH-ului au fost montate împreună cu ajutorul unei benzi adezive pentru a putea permite plasarea simultană a ansamblului. Poziţionarea sondelor s-a făcut astfel: sonda pentru pH-metrie esofagiană şi sonda pentru monitorizarea refluxului biliar esofagian au fost plasate la 5 cm deasupra cardiei, iar sonda pentru monitorizarea refluxului biliar gastric la nivelul fundusului gastric, la 10 cm sub cardia.

Participanţii la studiu au fost instruiţi ca pe parcursul monitorizării să marcheze de câte ori survine un eveniment (simptom, schimbarea poziţiei, alimentaţie) prin apăsarea butonului marker de la nivelul dispozitivului de monitorizare şi să completeze un jurnal în care să consemneze componenţa prânzurilor, schimbarea poziţiei corpului, apariţia simptomelor (şi tipul lor), cu menţionarea orei la care s-a produs evenimentul. Pe parcursul monitorizării pacienţii au avut o dietă cu alimente care să nu interfere cu măsurătorile (s-au exclus alimentele acide şi cele cu indice de culoare similar bilei) (6,7).

### Înregistrarea şi interpretarea datelor

După perioada de monitorizare de 24 de ore, datele au fost descărcate şi ulterior analizate prin intermediul soft-ului Polygram® (Medtronic).

Expunerea totală la acid a esofagului (timpul cât pH-ul a fost mai mic de 4) a fost calculată ca procent din timpul total de monitorizare. Expunerea esofagiană şi gastrică la bilirubină (timpul cu absorbţie $>0,14$) a fost calculată ca procent din timpul total de monitorizare, cu o absorbanţă exprimată ca fracţie (6,8).

În vederea evaluării refluxului acid şi respectiv biliar, procentul de timp cu expunere patologică a fost calculat pentru întreaga perioadă de monitorizare şi pentru următoarele intervale: clinostatism, ortostatism, în timpul prânzului şi postprandial (intervalul de timp de 2 ore după prânz). După analiza jurnalelor raportată la traseele de monitorizare, a fost analizat fiecare simptom: evenimentul simptomatic a fost asociat refluxului acid (respectiv biliar) în cazul în care pH-ul a scăzut sub 4 (respectiv absorbţia a fost mai mare de 0,14) pentru mai mult de 10 secunde în intervalul de 2 minute înainte şi după apariţia simptomului renţa de concordanţă" („symptom index" IS) exprimată ca raportul între *nr. de simptome apărute în condiţii de expunere patologică (acid sau bilă) / nr.total de simptome X 100.*

Procentele astfel obţinute au fost convertite în "scor IS" astfel: 0% = 0; 1-24% = 1; 25-49% = 2; 50-74% = 3; 75-99% = 4; 100% = 5 (10).

### Analiza statistică

Datele au fost analizate şi exprimate în termeni de valori medii, exprimări procentuale şi deviaţie standard. Diferenţele semnificative dintre valorile medii au fost investigate cu ajutorul testelor t Student şi ANOVA iar asocierile dintre diferiţi parametri, cu ajutorul testului de corelaţie Pearson. Prelucrarea statistică a fost realizată prin intermediul programului SPSS 16.0.

## REZULTATE

### Rezultatele monitorizării pH-metriei şi a refluxului biliar

Pentru lotul pacienţilor cu litiază biliară (evaluare preoperatorie), media timpului total cu pH esofagian <4 a fost 2,8 % (0,2 14%) iar media timpului total cu absorbţia bilirubinei >0,14 a fost 4,1 % (0% - 7%). Pentru lotul pacienţilor colecistectomizaţi (evaluare postoperatorie), media timpului total cu pH <4 a fost 3,7% (1,3% -11,4%) iar media timpului total cu absorbţia bilirubinei >0,14 a fost 13,2% (5,3%-26,5%).

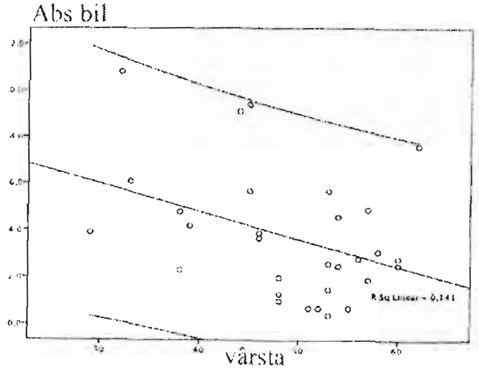


**Fig. 1.** Graficul corelaţiei reflux biliar vs vârsta

S-a constatat prezenţa corelaţiei între timpul total la pH <4 şi timpul total de absorbţie a bilirubinei >0,14 pentru toţi pacienţii (r = 0,55, p<0,001).

S-a urmărit corelaţia refluxului acid şi biliar cu diverşi parametri (vârstă, sex, IMC, fumat, consum de alcool) şi s-a constatat că timpul total de expunere la reflux biliar se corelează intens pozitiv cu vârsta (r=0,829, p=0,002) (înaintarea în vârstă determină accentuarea refluxului biliar) (fig. 1).

De asemenea s-a identificat o diferenţă semnificativă între refluxul biliar la consumatorii de alcool (reflux biliar crescut) comparativ cu refluxul biliar la abstinenţi (p=0,007). Pentru restul parametrilor evaluaţi nu s-au constatat corelaţii semnificative.

### Analiza simptomelor

Analiza jurnalelor pacienţilor a arătat că majoritatea pacienţilor au acuzat greaţă (26 de pacienţi preoperator şi 28 postoperator), iar gustul amar, balonarea şi regurgitaţiile au fost următoarele simptome ca frecvenţă. Pirozisul, disfagia şi durerile precordiale au fost mai puţin frecvente. Distribuţia simptomelor a fost comparabilă între cele două momente de evaluare, singurele diferenţe semnificative fiind frecvenţa mai mare a durerilor de etaj abdominal superior preoperator (78 de episoade dureroase la 18 pacienţi) comparativ cu (34 episoade la 9 pacienţi) postoperator.

TABELUL I

**Distribuţia simptomelor după intervalul de timp raportat la orarul prânzurilor**

| | Total simptome | postprandial | interprandial clinostatism | interprandial ortostatism | în timpul prânzurilor |
|---|---|---|---|---|---|
| Preoperator | 326 | 166 (50,9) | 43 (13,19) | 98 (30,06) | 19 (5,82) |
| Postcolecistectomie | 433 | 197 (45,49) | 68 (15,70) | 131 (30,25) | 37 (8,54) |

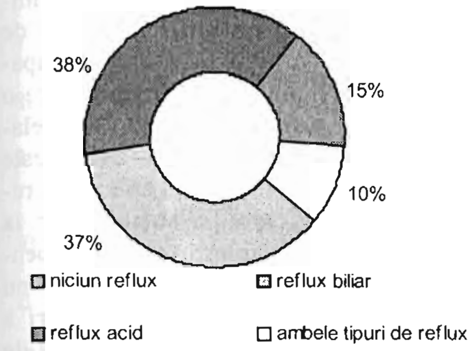


**Fig. 2.** Tipul de reflux asociat simptomelor preoperator

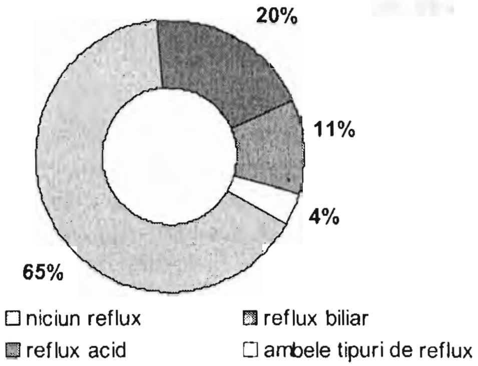


**Fig. 3.** Tipul de reflux asociat simptomelor postcolecistectomie

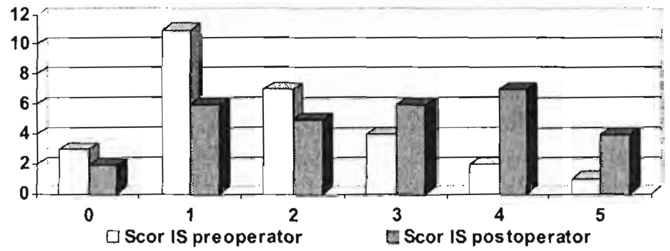


**Fig. 4.** Scorul IS raportat refluxului biliar

Preoperator au fost identificate în total 326 simptome (min. 9, max. 31 simptome) şi 433 simptome postcolecistectomie (min. 3, max. 27 simptome). Fiecare episod simptomatic a fost localizat în timp raportat la momentul alimentar şi s-a notat dacă a fost corelat cu un episod de reflux acid, biliar, mixt sau niciunu dintre acestea.

Dacă se consideră separat cele două momente de evaluare, simptomele au o distribuţie similară în timp (majoritatea apărând postprandial şi în ortostatism) (tab. I).

În ceea ce priveşte tipul de reflux asociat cu evenimentul simptomatic, preoperator, majoritatea simptomelor - 212 evenimente, (65,03%) nu au fost asociate niciunui tip de reflux, 65 evenimente (19,93%) au fost asociate cu reflux biliar, 36 evenimente (11,04%) cu reflux acid şi numai 13 evenimente (3,98%) cu ambele tipuri de reflux (fig. 2).

Postoperator 164 evenimente (37,87%) au fost asociate cu refluxul biliar, 43 evenimente (9,93%) cu ambele tipuri de reflux, 160 evenimente (36,95%) cu niciun tip de reflux, şi numai 66 evenimente (15,24%) au fost asociate cu refluxul acid (fig.3).

### Indicele de concordanţă

Indexul simptomatic şi scorul IS a fost

calculat pentru fiecare pacient, atât pentru refluxul biliar cât şi pentru cel acid. Raportat la refluxul acid nu au fost constatate diferenţe între cele două momente de evaluare. În ceea ce priveşte refluxul biliar, s-a constatat că preoperator s-au obţinut scoruri IS relativ mici, în timp ce postoperator scorurile au fost semnificativ mai mari (fig. 4).

## DISCUŢII

Este de subliniat că pentru timpul de expunere a esofagului la acid s-au obţinut rezultate inferioare celor publicate în alte studii (10,11,12). O posibilă explicaţie ar putea fi neutralizarea refluxului acid prin refluarea concomitentă a bilei şi a secreţiilor pancreatice pe un interval mai mare de timp, concordant cu timpul de expunere la bilă. Constatarea că înaintarea în vârstă determină accentuarea refluxului biliar este în concordanţă alte studii publicate, ca şi relaţia între refluxul biliar şi consumul de alcool (11,12,13,14). Corelaţiile pozitive dintre refluxul acid şi refluxul biliar reflectă rezultate publicate în alte studii (12, 13,14). Este interesant de observat că, în pofida corelaţiilor menţionate, numărul simptomelor legate de refluxul biliar este mult mai mare decât cel legat de refluxul acid. Ceea ce pare a fi sigur este faptul că, deşi există o corelaţie bună între procentajul din timpul refluxurilor biliar şi acid, acestea nu apar mereu concomitent şi majoritatea simptomelor se asociază cu episoadele de reflux acid. Acest fapt este valabil nu numai pentru pacienţii colecistectomizaţi ci şi pentru evaluarea preoperatorie.

La analiza traseelor s-a constatat că multe episoade de reflux au fost identificate în afara intervalului de 4 minute perisimptomatic şi este posibil ca acest fapt să fie determinat de înregistrarea inadecvată de către pacient. O altă explicaţie ar putea fi că unele simptome pot fi cauzate de alte afecţiuni digestive, pulmonare sau cardiace.

În concluzie la pacienţii colecistectomizaţi s-a constatat o proporţie mai mare de simptome asociate refluxului biliar comparativ cu pacienţii cu litiază biliară la care o proporţie mai mare de simptome a fost relatată în afara oricărui tip de reflux. Aceste rezultate ar putea susţine implicarea refluxului biliar în apariţia simptomelor la pacienţii colecistectomizaţi în timp ce pentru pacienţii cu litiază biliară acest rol nu poate fi argumentat. În ambele grupuri a fost identificată o proporţie relativ mică de acuze asociate izolat cu refluxul acid.

Postoperator scorurile simptomatice raportate refluxului biliar (semnificaţia clinică a refluxului) au fost semnificativ mai mari comparativ cu evaluarea iniţială, ceea ce demonstrează suplimentar că refluxul biliar poate fi responsabil de apariţia simptomatologiei la pacienţii colecistectomizaţi.

## CONCLUZII

La pacienţii cu litiază biliară, colecistectomia determină accentuarea refluxului biliar. Dacă în cazul litiazei biliare veziculare simptomatologia nu pare a fi influenţată major de nici un tip de reflux (acid sau biliar), după intervenţia chirurgicală acuzele dispeptice sunt direct corelate cu refluxul biliar. Deşi colecistectomia determină accentuarea refluxului biliar, totuşi mulţi pacienţi colecistectomizaţi cu reflux duodenogastric semnificativ sunt asimptomatici.

## BIBLIOGRAFIE

1. Bates T, Ebbs SR, Harrison M et al. Influence of cholecystectomy on symptoms. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 964-967.
2. Bodvall B. The postcholecystectomy syndromes. *Clin Gastroenterol* 1973 ; 2 : 103-126.

3. Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease : a unifying hypothesis. *Gastroenterol* 2005 ; 128 : 771-778.
4. Luman W, Williams AJ, Pryde A et al. Influence of cholecystectomy on sphincter of Oddi motility. *Gut* 1997 ; 41 : 371-374.
5. Perdikis G, Wilson P, Hinder R et al. Altered antroduodenal motility after cholecystectomy. *Am J Surg* 1994 ; 168 : 609-614.
6. Bechi P, Pucciani F, Baldini F et al. Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. Validation of a new fibreoptic technique. *Dig Dis Sci* 1993 ; 38 : 1297-1306.
7. Cuomo R, Koek G, Sifrim D, et al. Analysis of ambulatory duodenogastroesophageal reflux monitoring. *Dig Dis Sci* 2000 ; 45 : 2463-2469.
8. Vaezi MF, Lacamera RG, Richter JE. Validation studies of Bilitec 2000 : an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol* 1994 ; 267 : G1050-1057.
9. Lam HG, Breumelhof R, Roelofs JM, Van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. What is the optimal time window in symptom analysis of 24-hour oesophageal pressure and pH data. *Dig Dis Sci* 1994 ; 39 : 402-409.
10. Marshall RE, Anggiansah A, Owen WA, et al. The temporal relationship between oesophageal bile reflux and pH in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998 ; 10 : 385-392.
11. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Puetz B, Gutschow C, Hölscher AH. Bile reflux into the stomach and the esophagus for volunteers older than 40 years. *Digestion* 2005 ; 71 (2) : 65–71.
12. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 2470-2475.
13. Marshall RE, Anggiansah A, Owen WA, Owen WJ. Oesophageal acid and bile reflux correlate well : no relationship to alkaline pH. *Gut* 1996 ; 38 : A25.
14. Sifrim D, Castell D, Dent J, et al. Gastro-oesophageal reflux monitoring : review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004 ; 53 : 1024-1031.

**NOUTĂŢI**

## AMELIORAREA FUNCŢIEI CARDIACE LA SUBIECŢII OBEZI CARE SCAD ÎN GREUTATE

O echipă de cercetători britanici şi-a propus evaluarea modului în care scăderea în greutate le persoanele obeze ameliorează performanţele cordului. Lotul investigat a cuprins 57 de subiecţi fără factori de risc cardiovasculari, din care 37 erau obezi (cu indicele de masă corporală - IMC mediu : 40 +/- 8 kg/m$^2$), iar 20 aveau o greutate normală (IMC mediu : 21 +/- 2 kg/m$^2$), la toţi subiecţii efectuându-se o explorare de tip IRM la nivelul cordului. Toţi subiecţii obezi au prezentat o creştere a masei ventriculare (drepte şi stângi), o funcţie diastolică alterată şi o distensibilitate aortică scăzută. După un an, la subiecţii obezi s-a efectuat un nou IRM. O parte dintre aceştia au pierdut semnificativ în greutate (17 subiecţi prin regim alimentar drastic, iar 13 după intervenţii chirurgicale), în timp ce 7 subiecţi şi-au păstrat aproximativ aceeaşi greutate. La toţi subiecţii obezi care au scăzut în greutate (indiferent dacă aceasta s-a făcut prin regim alimentar sau chirurgical) s-a observat o diminuare a masei ventriculare (atât dreaptă cât şi stângă), o ameliorare a funcţiei diastolice şi o creştere a distensibilităţii aortice. Pentru cei 7 subiecţi a căror greutate nu s-a modificat semnificativ, imageria cardiacă şi-a păstrat aspectele iniţiale. Autorii concluzionează că ameliorarea funcţiei cardiace ar putea explica, în parte, scăderea mortalităţii observate la persoanele obeze care scad în greutate. Rămâne ca studii ulterioare să confirme aceste date (Rider OJ et al. Beneficial cardiovascular effects of bariatric surgical and dietary weight loss in obesity. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54 : 718-726).

*Al. D. Ciochină*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009- vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE*** **ARTICOLE ORIGINALE**

# $^{13}$C-UREA BREATH TEST FOR THE DIAGNOSIS OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN BLEEDING DUODENAL ULCER

**C. Sfarti, C. Stanciu, Camelia Cojocariu, Anca Trifan**
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
Gastroenterology and Hepatology Institute Iaşi

$^{13}$C-UREA BREATH TEST FOR THE DIAGNOSIS OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN BLEEDING DUODENAL ULCER (Abstract): *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is the main etiologic factor for duodenal ulcer (DU). Bleeding is still a frequent and sometimes severe complication, with unacceptable mortality despite modern therapeutic modalities. The importance of diagnosing and treating *H. pylori* infection in bleeding DU is underlined by the fact that eradication therapy is effective in preventing recurrent bleeding. The aim of this study was to evaluate the prevalence of *H. pylori* infection by means of $^{13}$C urea breath test ($^{13}$C-UBT) in patients with bleeding DU. **Material and method**: Thirty-nine patients (25 men, 14 women) hospitalized with bleeding DU underwent emergency endoscopy and treated with intravenous proton pump inhibitors (PPIs), and a $^{13}$C-UBT was performed the day after the resuming oral feeding. **Results**: Twenty-seven patients (19 men, 8 women) (69.3%) had a positive $^{13}$C-UBT. All patients received intravenous PPIs (22 pantoprazole, 17 esomeprazole) after emergency endoscopy (80 mg bolus + 8mg/hour infusion/day) for 3-4 days. The time elapsed between admission and performance of $^{13}$C-UBT did not differ significantly between patients having a positive or negative $^{13}$C-UBT (5.6 vs 6.1 days). Eight of the twelve patients (66.6%) with a negative $^{13}$C-UBT had a repeated test two month later, and five of them became positive; therefore, *H. pylori* infection was finally detected in 32 (82%) out of 39 patients with bleeding DU. **Conclusion**: Most patients with bleeding DU have a positive $^{13}$C-UBT although they were taking PPIs. **Key words**: *HELICOBACTER PYLORI*, $^{13}$C-UREA BREATH TEST, BLEEDING DUODENAL ULCER

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is the main etiologic factor for peptic ulcer disease, more than 90% of duodenal ulcer (DU) being caused by this infection (1,2). Bleeding is still a frequent and severe complication of DU, with high mortality despite modern therapeutic modalities (3,4). The importance of diagnosing and treating *H. pylori* infection in bleeding DU is underlined by the fact that eradication of the infection decreases the rate of ulcer recurrence and, consequently, the possibility of ulcer rebleeding (5,6,7).

Most of the studies which have been published in the literature regarding the prevalence of *H. pylori* infection in patients with bleeding DU have reported a lower prevalence than in non-bleeding ulcers (8, 9,10,11,12). However, the studies regarding accuracy of the diagnostic tests for *H. pylori* infection in bleeding DU have reported heterogeneous and even conflicting results (13,14,15,16,17). Nevertheless, several studies have demonstrated that $^{13}$C-urea breath test ($^{13}$C-UBT) was superior to other both invasive and noninvasive methods for the diagnosis of *H. pylori* infection in patients with bleeding DU (18,19,20,21,22).

False-negative $^{13}$C-UBT results occur in patients taking proton pump inhibitors (PPIs); as many patients with bleeding DU admitted in hospital have such treatment on presentation to the emergency department even before performing the endoscopy, it is most probably that false-negative results will occur in a variable percentage of cases. The aim of our study was to evaluate the prevalence of *H. pylori* infection in patients with bleeding DU admitted in hospital by means of $^{13}$C-UBT.

## MATERIAL AND METHODS

**Patients.** Between November 2006 and September 2008, 39 patients with bleeding DU admitted at the Institute of Gastroenterology and Hepatology were included in one prospective study and their baseline characteristics are shown in Table I.

All patients underwent emergency endoscopy performed within first 12 hours of hospital admission. Stigmata of recent bleeding included visible vessel, adherent blood clot or ulcer with pigmented spot. Blood in the stomach was defined as the presence of fresh blood or "coffee ground" material. The medical history was taken in a standardized manner, with particular emphasis on the risk factors for upper gastrointestinal bleeding and those having a putative interference with *H. pylori* test (i.e. PPIs).

TABLE I
**Base-line characteristics of patients with bleeding duodenal ulcer**

| | |
|---|---|
| Sex (male:female) | 25:14 |
| Age range (years) | 20-69 |
| Age (mean ±SD) (years) | 50.2±14.8 |
| Presenting symptoms and signs: | |
| Hematemesis | 5 |
| Hematemesis + melena | 9 |
| Melena | 25 |
| Presence of blood in stomach | |
| Fresh blood | 27 |
| "Coffee ground" | 12 |
| Hemoglobin (range g/dL) | 4.1-14.6 |
| mean±SD(g/dL) | 8.2±4.3 |

Patients with a history of malignancy, gastric surgery, *H. pylori* eradication, Mallory Weiss tears, esophageal or gastric varices, presence of significant comorbidities, abnormal coagulation profile and those who had taken PPIs, antibiotics, bismuth compounds and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs within two weeks before emergency endoscopy were excluded from the study.

After emergency endoscopy, all patients were treated with intravenously PPIs (pantoprazole or esomeprazole) 80 mg bolus + 8 mg/hour infusion/day for 3-4 days, followed by oral preparations of the same PPIs 20mg twice daily.

The protocol of the study was approved by the Ethical Committee of our Hospital and informed consent was obtained from all patients.

**$^{13}$C-urea breath test ($^{13}$C-UBT).** $^{13}$C-UBT was performed the day after the patient resumed oral feeding and time elapsed between admission (start of PPIs therapy) and performance of $^{13}$C-UBT was recorded. The $^{13}$C-UBT was performed in a standardized manner in patients with non-bleeding DU: after at least 8 hours fast, a basal breath sample has been taken, and then 200 mL of orange juice (no added sugar) was given orally with the aim to delay the gastric emptying. 75 mg $^{13}$C-urea dissolved in 20 mL water was given ten minutes after the ingestion of orange juice. Breath samples were collected 30 minutes after administration of the $^{13}$C-urea and analyzed by means of an infrared isotope analyzer (IRIS, Wagner Analysen Technik, Germany). The result of $^{13}$C-UBT was expressed as "Delta Over Baseline" (DOB) with respect to the international reference standard which is the Pee Dee Belemnite limestone. DOB at a fixed time (t) is the algebraic difference between d-value at time t and d-value at baseline, with d being the ratio $^{13}C/^{12}C$ of carbon dioxide exhaled in the breath. The ratio d is expressed as part per thousand (%$_0$). The patient was considered *H. pylori* positive when DOB value was higher than 4 at 30 minutes.

**Control group**. Thirty-one patients with non-bleeding DU, endoscopically examined during the same period, who matched for age and gender, were included for the control group; all patients came from the same geographical area and have applied the same exclusion criteria.

The Pearson chi-square test and Student's t test were used for statistical analysis.

## RESULTS

There were 39 patients (25 men, 14 women; mean age 50.2 ± 14.8 years, age range 20-69 years) with bleeding DU included in our study. Melena was the most frequent presentation (64.1%) and blood in the stomach (fresh blood or "coffee ground" material) was present in all patients. After emergency endoscopy, all patients received intravenously PPIs (22 pantoprazole, 17 esomeprazole), 80 mg bolus and 8 mg/hour infusion/day for 3-4 days.

The $^{13}$C-UBT was positive in 27 patients (69.2%) (19 men, 8 women). The time elapsed between admission (emergency endoscopy) and performance of $^{13}$C-UBT was not significantly different between patients having a positive or negative $^{13}$C-UBT (5.6 vs 6.1 days). Eight of the twelve patients (66.6%) with a negative $^{13}$C-UBT had a repeated test two months later and five of them became positive; therefore, *H. pylori* infection was finally detected in 32 (82%) out of 39 patients with bleeding DU.

The patients with non-bleeding DU from control group had a positive test for *H. pylori* infection in a percent of 93.5% (29 from 31 patients).

## DISCUSSION

*H. pylori* infection is a major cause of peptic ulcer disease, more than 90% of DU being caused by this infection (1,2). Hemorrhage is a relatively frequent complication of DU and remains a serious medical condition with inacceptable mortality despite modern therapeutic modalities (3,4). *H. pylori* eradication therapy has been shown to be more effective than antisecretory non-eradicating treatment in preventing recurrent bleeding from DU (5,6). A meta-analysis comparing the effect of *H. pylori* eradication versus maintenance antisecretory therapy in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers showed that recurrent bleeding occurred in 3.9% of the patients who received eradication therapy and in 12.6% of those receiving antisecretory treatment. Therefore, all patients with bleeding DU should be tested for *H. pylori* with the aim to initiate eradication therapy as soon as possible in those infected.

There is no consensus in the literature regarding the real prevalence of *H. pylori* infection in patients with bleeding DU; some authors (20) have reported high prevalence of infection similar to that in non-bleeding DU, while others have found a significant lower prevalence of *H. pylori* infection in bleeding DU patients than in those without bleeding. (1,10,11,21).

The results of different both invasive and non-invasive tests for *H. pylori* diagnosis in patient with bleeding DU are heterogeneous and even conflicting (1,19,21). Endoscopic-based methods (rapid urease test, histology), although easy to perform as most patients with bleeding DU undergo emergency endoscopy, have a low sensitivity (7, 19,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33) in such patients. On the other hand, $^{13}$C-UBT has been proved to be superior to both invasive and non-invasive methods (serology, stool test) in the diagnosis of *H. pylori* infection in patients with bleeding DU (17,18,19, 20,21,22,23). Factors affecting the outcome of $^{13}$C-UBT values include the amount of $^{13}$C-urea, $^{13}$C-urea distribution, the cut-off value, sampling times and frequency, and changes in gastric emptying times. False negative $^{13}$C-UBT has been reported in patients treated with PPI (23,24,25,26,27,28, 29,30).

To avoid false-negative results, the $^{13}$C-UBT should be performed two weeks after stopping PPIs treatment (31,32,33,34,35, 36,37,38). Gisbert et al (33) have found a positive $^{13}$C-UBT in 86% of patients hospitalized with peptic ulcer bleeding and treated with PPIs; the authors found the time between admission and performance of the test to be longer in patients with negative versus positive $^{13}$C-UBT. Wildner-Christensen et al (34) found that sensitivity and specificity of the $^{13}$C-UBT was not affected by the presence of blood in the stomach, but found a low prevalence of *H. pylori* infection in bleeding peptic ulcers. Similar results have reported Tu et al (39).

In our study, most patients (82%) with bleeding DU had a positive $^{13}$C-UBT; however, the difference with patients with non-bleeding DU with a positive test (93.5%) was significantly different ($p<0.05$). We have found that the time elapsed between admission and performance of $^{13}$C-UBT did not differ significantly between patients having positive or negative $^{13}$C-UBT. This finding is in contradiction with those reported by Gisbert et al (33), Peitz et al (18), Mana et al (30) who found this time significantly longer in patients with a negative $^{13}$C-UBT.

## CONCLUSION

In conclusion, most patients with bleeding DU and treated with PPIs have a positive $^{13}$C-UBT, and this noninvasive test is a useful tool to diagnose and treat *H. pylori* infection in order to prevent the recurrent bleeding.

## REFERENCES

1. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 59-69.
2. Gisbert JP, Blanco M, Mateos JM et al. *H. pylori*-negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2295-302.
3. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Explaining divergent results of meta-analyses on proton pump inhibitor treatment for ulcer bleeding. *Gastroenterol* 2005; 12: 1804-1805.
4. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastro-intestinal hemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316-321.
5. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F. Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. *H. pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance anti-secretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD004062.
6. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F. Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Alim Pharmacol Ther* 2004; 19: 617-29.
7. Laine LA. *Helicobacter pylori* and complicated ulcer disease. *Am J Med* 1996; 100: 52S-59S.
8. Vaira D, Menegatti M, Miglioli M. What is the role of the *Helicobacter pylori* in complicated ulcer disease? *Gastroenterol* 1997; 113: S78-S84.
9. Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* and bleeding peptic ulcer: what is the prevalence of the infection in patients with this complication? *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 2-9.
10. Gisbert JP, Abraira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 848-863.

11. Grino P, Pasqual S, Such A et al. Comparison of diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2001 ; 12 : 1254-1258.
12. Al Assi MT, Genta RM, Carttunen TJ, Graham DY. Ulcer site and complications : relation to *Helicobacter pylori* infection and NSAID use. *Endoscopy* 1996 ; 28 : 229-233.
13. Wong RM, Ota S, Bamba H et al. Accuracy of endoscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* in patients with hemorrhagic peptic ulcers. *Dig Endo* 2003 ; 15 : 25-29.
14. Colin R, Czernichow P, Baty V et al. Low sensitivity of invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer. *Gastroentrol Clin Biol* 2000 ; 24 : 31-35.
15. Ootani H, Iwakiri R, Shimoda R et al. Role of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding peptic ulcers in Japan. *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 41-46.
16. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morrain CA. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 1166-1170.
17. Lai KC, Hui WM, Lam SK. Bleeding ulcers have high false negative rates for antral *Helicobacter pylori* when tested with urease test. *Gastroenterol* 1996 ; 110 : A85.
18. Peitz U, Leodolter A, Vex T et al. Diagnostics of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding. *Z Gastroenterol* 2004 ; 42 : 141-146.
19. Grino P, Pasqual S, Such J et al. Comparison of diagnostic method for *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2001 ; 36 : 1254-1258.
20. Liao CC, Lee CL, Lai YC et al. Accuracy of three diagnostic tests used alone and in combination for detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding gastric ulcers. *Chin Med J (Engl)* 2003 ; 116 : 1821-1826.
21. Chung IK, Hong SJ, Kim EJ et al. What is the best method to diagnose *Helicobacter* infection in bleeding peptic ulcer : a prospective trial ? *Korean J Intern Med* 2001 ; 16 : 147-152.
22. Guell M, Artigau E, Esteve V, Sanchez-Delgado J, Junquera F, Calvet X. Usefulness of delayed test for the diagnosis of the *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 53-59.
23. Gisbert JP, Pajares JM. $^{13}$C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2005 ; 37 : 899-906.
24. Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ, Gummett PA, Karim QN, Baron JH. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with Omeprazole. *Gut* 1995 ; 36 : 12-16.
25. Lane L, Estrada R, Trojillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 547-550.
26. Bravo LE, Realpe JL, Campo C, Mera R, Correa P. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 2380-2383.
27. Connor SJ, Seow F, Ngu MC, Katelaris PH. The effect of dosing with Omeprazole on the accuracy of the $^{13}$C-urea breath test in *Helicobacter pylori*-infected subjects. *Alim Pharmacol Ther* 1999 ; 13 : 1287-1293.
28. Parente F, Sainagi M, Sangaletti O et al. Different effects of short-term Omeprazole, Lansoprazole or Pantoprazole on the accuracy of the $^{13}$C-urea breath test. *Alim Pharmacol Ther* 2002 ; 16 : 553-557.
29. Gatta L, Vakil N, Ricci C et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on C-urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 823-829.
30. Mana F, Van Laere W, Bossuyt A, Urbain D. The early effect of proton pump inhibitor therapy on the accuracy of the 13C-urea breath test. *Dig Liver Dis* 2005 ; 37 : 28-32.
31. Adachi K, Fujishiro H, Mihara T, Komazawa Y, Kinoshita Y. Influence of Lansoprazole, Famotidine, Roxatidine and Rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of the *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003 ; 18 : 168-171.
32. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath test with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 1005-1009.
33. Gisbert JP, Esteban C, Jimenez I, Moreno-Otero R. 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* 2007 ; 12 : 231-237.

34. Wildner-Christensen M, Lassen AT, Lindebjerg J, Schffalitzky de Muckadell OB. Diagnosis of *Helicobacter pylori* in bleeding peptic ulcer patients, evaluation of urea-based tests. *Digestion* 2002 ; 66 : 9-13.
35. Gisbert JP, Calvet X, Feu F et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevention of peptic ulcer rebleeding. *Helicobacter* 2007 ; 12 : 279-286.
36. Uppalapati SS, Boylan JD, Stoltzfus J. Risk factors involved in patients with bleeding peptic ulcer : a case-control study. *Dig Dis Sci* 2009 ; 54 : 593-598.
37. Tang JH, Liu NJ, Cheng HT, et al. Endoscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by rapid urease test in bleeding peptic ulcers : a prospective case-control study. *J Clin Gastroenterol* 2009 ; 43 (2) : 133-139.
38. Stanciu C, Trifan A, Mihailovici S, Cojocariu C. Endoscopic diagnosis of *Helicobacter pylori* in patients with bleeding peptic ulcers. *Rev Med Chir Soc Med Nat*. 2007 ; 111 (1) : 57-64.
39. Tu TC, Lee CL, Wu CH et al. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999 ; 49 : 302-306.

## NOUTĂŢI

### ROLUL COMPOZIŢIEI LIPIDICE MEMBRANARE ÎN DESCHIDEREA CANALELOR IONICE VOLTAJ-DEPENDENTE POATE FI PUSĂ ÎN EVIDENŢĂ PRIN UTILIZAREA TOXINELOR DE TARANTULA

Studii pe canalele de potasiu voltaj dependente (Kv) au arătat că activarea regiunii declanşatoare este dependentă de compoziţia membranară lipidică din jurul canalului. Studiul ţi-a propus analiza experimentală a modului în care domeniile proteice S1-S4 şi S3b-S4, declanşatoare ale deschiderii canalului de potasiu, sunt influenţate de natura lipidelor membranare. Astfel, conversia sfingomielinei în ceramidă-1-fosfat modifică activarea senzorului S1-S4. Se pare că toxinele de Tarantula au afinitate pentru o altă regiune declanşatoare a canalului de potasiu, S3b-S4, şi pot fi utilizate pentru un astfel de studiu experimental (Milescu M, Bosmans F, Lee S et al. Interactions between lipids and voltage sensor paddles detected with tarantula toxins. *Nat Struct Mol Biol* 2009 ; 16 : 1080-1085).

*M. Guţu*

### IMPORTANŢA DIMENSIUNILOR HIPOCAMPULUI ASUPRA FUNCŢIEI MEMORIEI LA FEMEILE ÎN VÂRSTĂ

Un grup de cercetători norvegieni au efectuat o analiză comparativă între imaginile cerebrale 3D prin rezonanţă magnetică (studiu morfometric), analiza genetică şi evaluarea funcţiei memoriei verbale, pe 170 de voluntari sănătoşi, cu vârsta cuprinsă între 46 şi 77 de ani. Rezultatele au arătat că volumul hipocampului scade odată cu vârsta, constatandu-se o asimetrie a acestuia în favoarea jumătăţii drepte. Rezultatele testelor neuropsihologice au arătat că impactul cel mai mare asupra funcţiei memoriei verbale l-au avut datele obţinute pentru subiecţii de sex feminin, cu afectarea părţii stângi a hipocampului. Pe de altă parte, datele privind genotipul APOE (apolipoproteina E) nu au modificat modelul iar vârsta a influenţat doar o parte din datele de analiză. S-a ajuns la concluzia că procesul de îmbătrânire implică un declin a funcţiei cognitive dependent de sex şi probabil în relaţie cu modificarea asimetrică a volumului hipocampului, dar şi cu variabilitatea genetică a genei APOE (Ystad MA, Lundervold AJ, Wehling E et al Hippocampal volumes are important predictors for memory function in elderly women. *BMC Med Imaging* 2009 ; 9 : 17-22).

*Danisia Haba*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE*** **TIPUL ARTICOLULUI**

# ADALIMUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

**Codrina Ancuţa[1], E. Ancuţa[2], Smaranda Miu[3], Cristina Iordache[1], Cornelia Belibou[4], Rodica Chirieac[1]**
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1. Rheumatology and Rehabilitation Department
Cuza-Vodă Hospital Iaşi
2. Research Department
Rehabilitation Hospital Iaşi
3. Rheumatology Department
4. County Hospital Suceava

ADALIMUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS (Abstract): **Aim**: To evaluate efficacy and safety of adalimumab (ADA), a monoclonal anti-TNFα antibody, in rheumatoid arthritis (RA). **Material and method**: 5 years retrospective observational study on 70 active RA (ARA 1987 modified criteria; 48 women; mean age 52.6±11.7 years; mean disease duration 6.7±3.2 years, mean DAS28 6.5±1.3) treated with ADA (classic regimen). All patients have been assessed according to a standard protocol: (i) *clinical* (tender and swollen joints; pain; global disease evaluation), (ii) *inflammatory* and (iii) *immune parameters* (total antinuclear and anti-double stranded DNA antibodies), (iv) *activity* and *functional scores,* (v) *response to therapy* (EULAR), (vi) *adverse events*. Evaluation was performed at baseline and every 3 months. Statistical analysis was done in SPSS-13, $p<0.05$. **Results**: Statistical significant improve in RA activity (mean final DAS28 3.6±0.8, $p<0.05$), functional scores (mean HAQ 1.3±0.3, $p<0.05$) and decreased X-ray progression (Sharp score) have been reported; 60% RA were responders (mean EULAR 2.7±1.2), 35.7% in remission, while switching to another biological agent (14.28% ADA failure) was done in 20% cases. clinical, biological and radiological efficacy and favorable safety profile of ADA have been demonstrated in real life long-term administration in active RA. **Key words**: RHEUMATOID ARTHRITIS, ADALIMUMAB, EFFICACY, SAFETY

Recent advances in the immune mechanisms of rheumatoid arthritis (RA) have significantly changed the therapeutic strategy, minimal disease activity state and remission being converted into realistic end-points (1).

Novel outcome measures have been standardized and validated over the past 10 years including disease activity indices (*Disease Activity Score*, DAS28; *Clinical Disease Activity Index*, CDAI; *Simplified Disease Activity Index*, SDAI) and therapeutic response criteria (*American College of Rheumatology*, ACR, and *European League Against Rheumatism*, EULAR, criteria), disability and quality of life indexes (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ), articular damage (the Sharp score); all have emerged in major tools for RA assessment in both clinical trials and real-life practice (1).

Besides, the "tight control" of the disease activity by promoting an individualized assessment and monitoring protocol has lead to an intensive and dynamic approach to treating RA (dose adapting, combined therapy, switching) in both non-responders and drug-related toxicity (1).

TABLE I
**Baseline characteristics before starting adalimumab**

| RA patients | Group A<br>(n=42) | Group B<br>(n=28) |
|---|---|---|
| **Female** | 26 | 26 |
| **Age*** (years) | 51.2±16.1 | 53.4±15.2 |
| **Disease duration***(years) | 12.6 ±3.2 | 13.4±4.1 |
| **Tender and swollen joint count*** (0-28)* | 23.5±7.6<br>15.6±5.3 | 21.8±8.4<br>17.4±9.1 |
| **VAS pain*** (0-10) | 8.5±0.8 | 8.2±0.7 |
| **VAS global*** (0-10): | | |
| - patient | 9.4±1.5 | 8.8±0.9 |
| - physician | 8.3±0.8 | 8.1±0.7 |
| **Inflammation** | | |
| - **ESR*** (mm/h) | 62.3±18.1 | 60.7±19.5 |
| - **CRP*** (mg/l) | 31.3± 17.6 | 30.8± 12.7 |
| **Activity scores*** | | |
| - DAS28 | 6.6±0.8 | 6.8±0.9 |
| - CDAI | 24.5±6.7 | 22.6±5.8 |
| - SDAI | 30.2±7.1 | 28.1±6.5 |
| **Disability Index HAQ*** (0-3) | 1.9±0.6 | 1.9±0.3 |

*mean ± standard deviation, VAS - visual analogue scale, ESR - erythrocyte sedimentation rate, CRP - C reactive protein, DAS - Disease Activity Score, CDAI - Clinical Disease Activity Index, SDAI - Simplified Disease Activity Index

Aside from traditional remissive medication (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs,* DMARDs) and corticosteroids, biological therapy targeting various molecules involved in the inflammatory and destructive rheumatoid process (such as cytokines, BCD20+cells, co-stimulatory CD40/CD40-ligand molecules) appear to have important value in RA (1).

Three tumor necrosis factor α (TNFα) inhibitors, infliximab (INF), adalimumab (ADA) (monoclonal antibodies) and etanercept (ETN) (soluble receptor), are currently approved by *Food and Drug Administration* for the management of several immune-mediated disorders including rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, idiopathic juvenile arthritis). The TNF blockers, especially in combination with methotrexate (MTX), have demonstrated marked clinical, biological, functional and radiological efficacy, even remission in up to 40%, with a good safety profile (1).

## AIMS

Our aim was to study the efficacy and safety of adalimumab (Humira$^R$), a fully human anti-TNFα monoclonal antibody, for the treatment of active rheumatoid arthritis despite classic remissive agents. Secondary we were interested in describing the prescription pattern of biological therapy in real life practice.

## MATERIAL AND METHODS

We have performed a retrospective observational 5 years study on 70 patients (48 female) with moderate to severely active RA (diagnosed according to the 1987 modified ACR criteria) treated with 40 mg of ADA given every other week.

All patients enrolled in the study fulfilled

TABLE II

**RA assessment after 12 months of adaliumab**

| Parameters | Group A | Group B |
|---|---|---|
| **Activity scores*** | | |
| - DAS28 | 3.6±0.8 | 3.3±0.4 |
| - CDAI | 12.7±3.5 | 12.9±2.7 |
| - SDAI | 17.4±3.5 | 16.9±3.1 |
| - **Disability Index HAQ*** | 1.3±0.3 | 1.3±0.4 |
| **EULAR response (%)** | | |
| - good response (>1.2) | 59.5 | 60.7 |
| - partial response (0.6-1.2) | 23.8 | . 28.6 |
| - non-responders (<0.6) | 16.7 | 10.7 |

*mean ± standard deviation, DAS – Disease Activity Score, CDAI – Clinical Disease Activity Index, SDAI – Simplified Disease Activity Index

inclusion and exclusion criteria (active disease, either partial response to or DMARDs toxicity, absence of active infection including tuberculosis, B and C hepatitis) promoted by National Committee for Biological Agents in Rheumatic Disorders.

Standard assessment performed at baseline and every 3 months has included: *clinical* (tender and swollen joint count on 0-28 joints, pain and global RA evaluation on visual analogue scale, VAS, 0-10 cm), *inflammatory* (erythrocyte sedimentation rate, ESR, C reactive protein, CRP) and *immune parameters* (rheumatoid factor, total antinuclear and double stranded DNA, dsDNA, antibodies), *radiological* Sharp score, *disease activity scores* ($DAS_{28}$, CDAI, SDAI) and *disability index* HAQ, ACR and EULAR *therapeutic response* and *adverse events*.

All patients have been selected from two pilot centers from North-East Romania (Iaşi and Suceava) and have signed the informed consent. Between 2004 and 2008 they have attended the Rheumatology Department of Rehabilitation Hospital in Iaşi with more than three occasions. Statistical analysis has been done in SPSS-13, $p < 0.05$.

## RESULTS

Baseline characteristics of our patients are summarized in table I. From the beginning we must mention that patients have been classified according to their previous use of TNF blockers into two groups: (i) **group A** or **biologically-naïve**, patients receiving for the first time adalimumab, and (ii) **group B** or **biologically non-naïve**, patients switched at ADA as second biological option.

All cases displayed moderate to severely active RA (mean DAS28 of 6.6±0.8 vs. 6.8±0.9; mean CDAI of 24.5±6.7 vs. 22.6±5.8; mean SDAI of 30.2±7.1 vs. 28.1±6.5), with moderate to severe disability (mean HAQ of 1.9±0.6 vs. 1.9±0.3), resistant to classical immunosuppressive agents; both groups showed comparable data (chi squared, $p > 0.05$).

**Efficacy**

12 months of ADA combined with different DMARDs has demonstrated statistically significant efficacy ($p < 0.05$) compared to baseline, as follows:

- significant reduction in RA signs and symptoms as reflected by improvement of all disease activity scores in the majority of cases: mean DAS28 of 3.6±0.8 vs. 3.3±0.4, mean CDAI of 12.7±3.5 vs. 12.9±2.7, mean SDAI 17.4±3.5 vs. 16.9±3.1;
- significant improvement of functional capacity and quality of life: mean value of HAQ 1.3±0.3 vs. 1.3±0.4;
- rapid onset of action, the majority (80%) of patients achieving ACR20 response within the first 3 months of biological therapy;
- arrest of radiological progression of characteristic erosive lesions as defined by mean Sharp score (14.8±3.6 vs. 15.2 ±4.1).

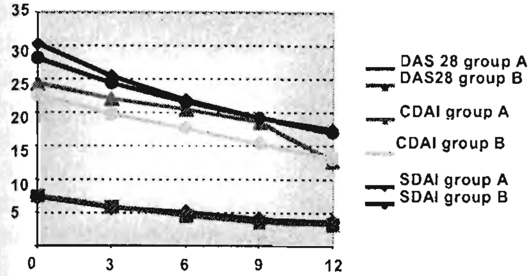


**Fig. 1.** The course of disease activity scores in RA under ADA

Data are shown in table II.

No statistically significant differences between groups concerning clinical, biological and radiological efficacy of adalimumab have been reported (chi squared, $p > 0.05$).

In 60% of our RA patients we have demonstrated good EULAR response (mean value of 2.7±1.2); however, only 35.7% of cases have resulted in remission.

About 20% cases required switching to another biological agent, either a second TNF inhibitor or anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab; 14.28% of these cases were non-responders. The course of disease activity scores in patients receiving ADA is presented in figure 1.

**Safety**

The following adverse events have been reported during the present study: (i) mild injection site reaction (4.28%) with total recovery in about 30 minutes; (ii) severe infections including 2.85% cases with active tuberculosis; (iii) immune abnormalities including increased anti-dsDNA and total antinuclear antibodies (10%), without clinical expression in six cases (8.71%).

Both patients diagnosed with active tuberculosis within adalimumab therapy were assimilate in group A and presented with increased values of screening tuberculin skin test (12 mm vs. 18 mm); ADA was started after two months of chemoprophylaxis, with nine months of 300 mg isoniazid daily. Once active TB established, immediately stop of anti-TNF therapy and classic anti-TB treatment for 12 months had lead to complete heal of TB infection.

Only one patient developed clinical and biological (10x upper normal limit anti-dsDNA antibodies, increased total antinuclear antibodies, markedly decreased C3 and C4 fractions) lupus-like syndrome; permanent discontinuation of ADA and *pulse*-therapy with methylprednisolone (1 g daily, three consecutive days) followed by oral corticosteroids (15 mg/day) have allowed total recovery. No other adverse reaction has been reported.

**Prescription pattern**

The evolution of prescription practice of ADA in our RA patients is presented in figure 2; in 2008, the mean age of RA treated with ADA was 42.7±11.3 years, the mean disease duration was 8.2±3.7 years, the mean activity scores DAS28 of 5.8±0.2 and the mean disability index HAQ of 1.6± 0.5.

## DISCUTION

Both randomized placebo-controlled and non-interventional post-marketing global clinical trials have demonstrated efficacy and safety of adalimumb, the first fully human anti-TNFα monoclonal antibody, for the management of several inflammatory immune-mediated rheumatic disorders (2-6, 8, 9). The addition of Humira to classical MTX treatment results in rapid and significant improvement of disease activity scores and disability index and quality of life in moderate to severely active RA with sub-optimal response to MTX alone (ARMADA trial) (2). Besides, the efficacy has been demonstrated also in early aggressive, MTX-naïve RA patients receiving the combination ADA-MTX (PREMIER trial) (3), being maintained in long-term regimen (5 years) (4).

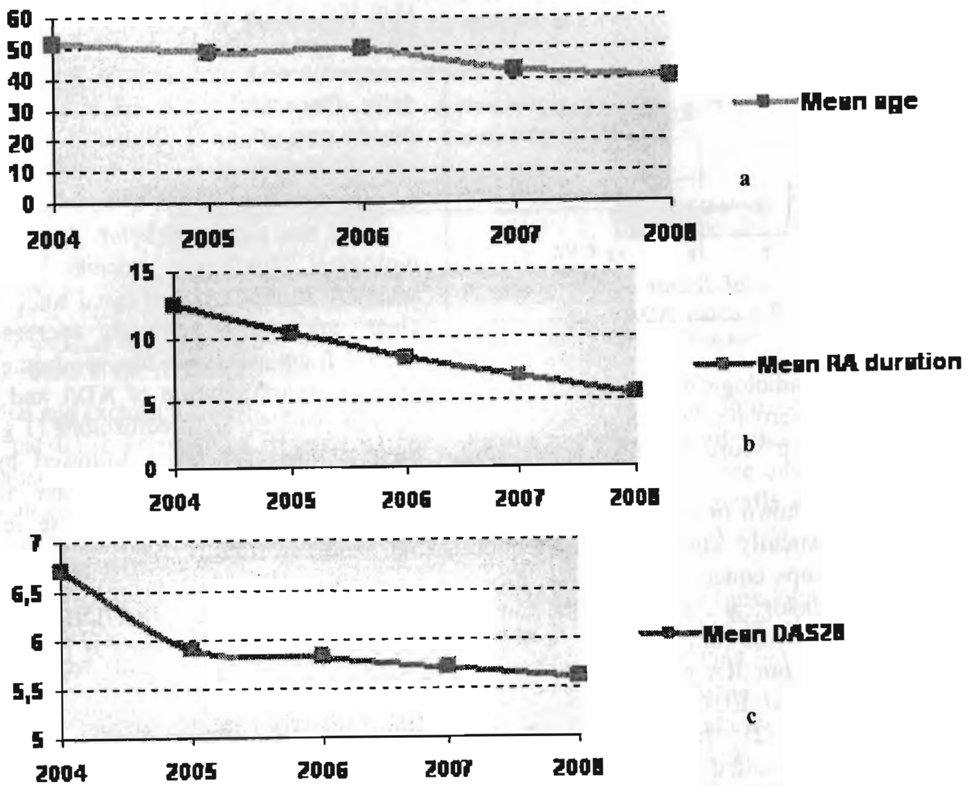


**Fig. 2.** Evolution of prescription practice of ADA in real life a. age ; b. disease duration ; c.DAS28 score

The current study has included on 70 patients with moderately to severe active RA not adequately responding to therapy with classical remissive agents. We have evaluated the both efficacy and safety of ADA in real life rheumatologic practice in North-East Romania. Final assessment performed at 12 months of ADA has revealed a statistical significant decrease of disease activity and disability for the majority of patients ($p<0.05$). More over, about one third of our RA patients achieving clinical and biological remission, as stated in literature. Although in short-term (12 months), x-ray evaluation has confirmed the effect of ADA on radiological damage. No statistically significant differences in the treatment-emerging outcomes have been reported in both groups. Safety trial of ADA in RA (STAR) in active RA with sub-optimal response with standard therapy (including traditional DMARD, corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs and analgesics) provides no significant differences in both adverse events profile and secondary withdrawal as compared to placebo (5, 6). Global safety profile in both pre- and post-marketing surveillance is comparable. The well-known anti-TNFs adverse events including increased infectious risk (reactivation of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*), immune abnormalities, and allergic reactions, are actually improved with correct screening and monitoring of patients under ADA (7).

The risk of TB reactivation is mainly related with anti-TNFα inhibitor (greater for INF) and reflects differences in both pharmacology and pharmacokinetics, mechanisms of action, TNFα and IFNγ modulation and TNF bioavailability in granulomatous tissue (7, 8). In addition, several characteristics of tuberculosis under anti-TNFs have been described (7). Only two cases of active TB have been reported in our study, standard measures being applied.

Since rarely mentioned in ADA-treated patients (5.6%) partially correlated with its decreased immunogenicity (1), the frequency of immune anomaly was double in our patients; only one patient displayed both clinical and biological lupus-like syndrome.

Regarding the evaluation of prescription practice of ADA in the North-East Romania during 2004 and 2008 the results of our study have suggested that the profile of RA requiring biological therapy has modified. Thus, in 2008 less disease activity in our RA, both younger and older patients and earlier (even in the first 2 years if no benefit from classical DMARDs) initiation of biological agents have been reported as compared with previous years; data are clearly in agreement with literature (9).

## CONCLUSIONS

Addition of 40 mg adalimumab every other week to classical remissive agents in patients with active RA has demonstrated efficacy and safety in real-life practice.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Abbott Pharmaceutical Company for cooperation and data base supply.

## REFERENCES

1. Smolen J, Aletaha D. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: a medical overview. *Eur J Health Econ* 2008 ; 8 (suppl 2) : S39-S47.
2. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE et al. The ARMADA Trial : Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor á Monoclonal Antibody, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Taking Concomitant Methotrexate, *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 (no. 1) : 35-45.
3. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with Adalimumab plus Methotrexate versus Methotrexate alone or Adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous Methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 (1) : 26-37.
4. van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, Perez JL, Patra K, Pangan AL. Initial combination of adalimumab and methotrexate for patients with early RA leads to better outcomes at year 5 of the Premier trial. *Ann Rheum Dis* 2009 ; Copenhagen.
5. Söderlin MK, Geborek P. Changing pattern in the prescription of biological treatment in rheumatoid arthritis. A 7-year follow-up of 1839 patients in southern Sweden, *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 37-42.
6. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RYM et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-α monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis : results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheum* 2003 ; 30 : 12.
7. Toussirot E, Streit G, Wendling D. Infectious complications with anti-TNF α therapy in rheumatic diseases : a review. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery* 2007 ; 1 : 39-47.
8. Marino S, Sud D, Plessner H et al. Differences in reactivation of tuberculosis induced from anti-TNF treatments are based on bioavailability in granulomatous tissue. *PLoS Computational Biol* 2007 ; 3 (10, e194) : 1909-1924.
9. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 889-894.

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE***

**ARTICOLE ORIGINALE**

# UNELE OBSERVAŢII ASUPRA EFICIENŢEI TERAPIEI PE UN LOT DE 111 BOLNAVI CU SPONDILOARTRITĂ ANCHILOZANTĂ ASISTAŢI ÎN CLINICA DE REUMATOLOGIE ŞI RECUPERARE MEDICALĂ DIN IAŞI

**Mioara-Maria Ţigău[1,2], Elena Rezuş[1,3], Alina Manole[2], Mioara Matei[2], Mihaela Trifan[2]**
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
1. Clinica de Recuperare medicală
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
3. Disciplina de Reumatologie

SOME OBSERVATIONS ON THERAPY EFFICACY IN A SAMPLE OF 111 PATIENTS SUFFERING FROM ANKYLOSING SPONDYLARTHRITIS, ASSISTED IN THE CLINIC OF RHEUMATOLOGY AND REHABILITATION IAŞI (Abstract): The authors present the results of some evaluations on the efficiency of pharmacologic therapy for 111 pacients suffering from ankylosing spondylarthritis (AS). **Results**: The pacients have been assisted for five years in a specialized hospital. 63.9% out of all were over 30 years old and 46.8% were workers in industry and agriculture. Regarding the frequency of usage, the therapy included the following medicine: movalis, salasopyrine, diclophenac, flamezin, aulin, tilcotil, almiral, and others. After the therapy, during the study period, cumulative, the condition of 62.2% of the pacients improved. The condition of 22.5% remained stationary, and 6.3% got worse. **Key words**: ANKYLOSING SPONDYLARTHRITIS, MULTIFACTORIAL ETIOLOGY, PHARMACOLOGIC THERAPY, RHEUMATOLOGY, REHABILITATIONS

Diagnosticul şi terapia spondilartritei anchilozante (SA) întâmpină mari dificultăţi datorită etiologiei multifactoriale şi patogenezei care prezintă încă unele aspecte neclarificate. Cercetările clinico-epidemiologice, colaborativ interdisciplinare, aduc informaţii importante pentru ameliorarea programelor de intervenţie epidemiologică, clinică, paraclinică şi terapeutică (1,2,3).

## MATERIAL ŞI METODĂ

Cercetările s-au efectuat pe un lot de 111 bolnavi cu SA, aflaţi în variate stadii de evoluţie şi beneficiind de asistenţă în Clinica de Recuperare Medicală din Spitalul Clinic de Recuperare, Iaşi în perioada 2004-2008. Culegerea informaţiilor s-a realizat prin evaluarea foilor de observaţie, a fişelor de anchetă epidemiologică şi a raportărilor statistice ale Spitalului Clinic de Recuperare, Iaşi. Pentru prelucrarea şi interpretarea datelor acumulate s-au folosit sistemul EPI/INFO şi metodele statistico-matematice (p, y, R2, tendinţa).

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

### 1. Structura lotului de pacienţi luaţi în studiu

*1. 1. Repartiţia pe sex* a evidenţiat predominanţa bărbaţilor, atât pentru fiecare an cât şi cumulativ pentru cei 5 ani (M: 77,4%, F: 22,6%), dovedind o diferenţă foarte puternic semnificativă ($p < 0,001$).

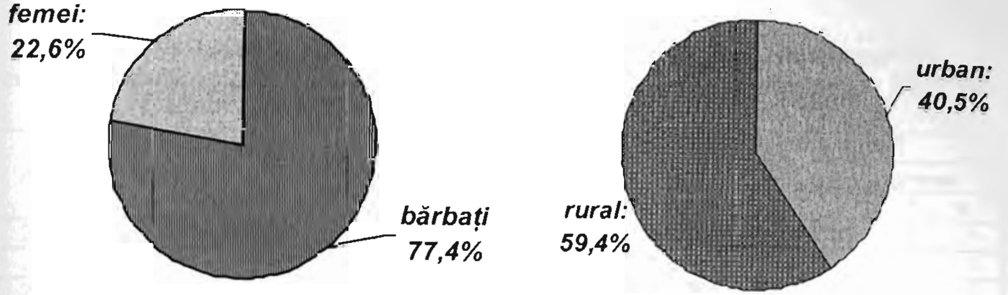


**Fig. 1.** Repartiţia pe sex şi medii de reşedinţă a 111 pacienţi cu spondilită anchilozantă, asistaţi în Clinica de Reumatologie şi Recuperare Medicală Iaşi, în perioada 2004-2008

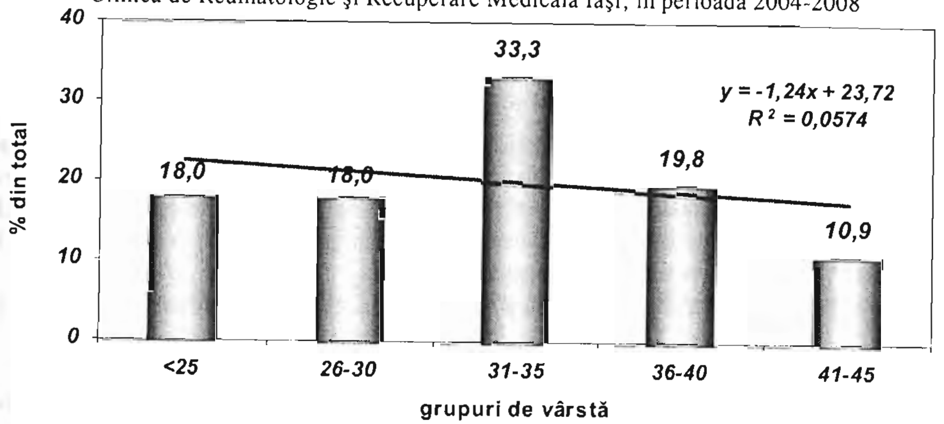


**Fig. 2.** Repartiţia pe grupuri de vârstă a 111 pacienţi cu spondilită anchilozantă, asistaţi în Clinica de Reumatologie şi Recuperare Medicală Iaşi, în perioada 2004-2008.

*1.2. Repartiţia pe medii* a fost în favoarea celui rural în 4 din 5 ani, cu diferenţe statistic semnificative, în anii 2004 şi 2006 ($p \le 0,05$) dar redusă în evaluarea cumulativă, pentru întreaga perioadă ($p \le 0,05$).

*1.3. Repartiţia pe grupurile de vârstă*, pentru cei 111 pacienţi, a înregistrat, pentru fiecare an cât şi pentru întreaga perioadă, valori semnificativ mai crescute pentru grupul de vârstă 31 - 35 de ani ($p \le 0,05$). SA s-a înregistrat la toate grupurile de vârstă: 18% din cazuri au fost semnalate la vârsta de 25 de ani, similar cu 26-30 şi apropiat cu valorile pentru 36-40 ani (19,8%), marcându-se o scădere la 41-45 ani (10,8%).

Date similare au fost menţionate şi în alte cercetări (1,2,3,11,12,13), de unde rezultă necesitatea preocupării pentru depistarea precoce a debutului SA la toate vârstele, cu deosebire pentru bărbaţi şi grupurile de vârstă de peste 30 de ani care, în lotul nostru au înregistrat 63,9% dintre cei 111 bolnavi luaţi în studiu (fig. 1, 2).

*1.4. Repartiţia pe categorii ocupaţionale* a situat la valori de prevalenţă, aproximativ egale (21,6%/25,2%), muncitorii şi agricultorii pentru ca la rândul lor şi celelalte categorii, cu un număr mai mic de cazuri, să prezinte diferenţe nesemnificative ($p \le 0,05$). Este posibil ca etiologia pluricauzală a SA să fie pusă în relaţie cu particularităţile diferitelor categorii ocupaţionale (fig. 3).

*2. Unele consideraţii asupra orientărilor terapeutice.* Tratamentul convenţional în SA include o gamă largă de preparate farmacologice, nonfarmacologice şi biologice (2,14,15,17). Astfel se pot folosi singular dar adesea asociativ: antiinflamato-

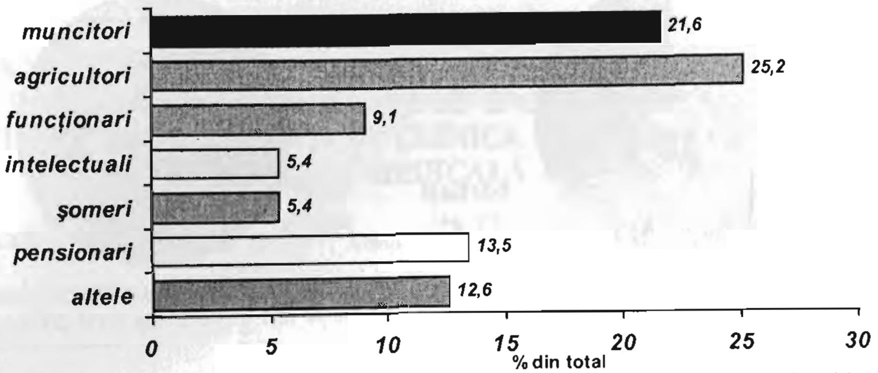


**Fig. 3.** Repartiţia pe categorii ocupaţionale a 111 pacienţi cu spondilita anchilozantă, asistaţi în clinica de Reumatologie şi Recuperare Medicală, Iaşi, în perioada 2004-2008

riile şi analgezicele nesteroidiene, inhibitorii selectivi de ciclooxigenaza 2 (Coxibi - Cox 2), drogurile antireumatice, corticoizii, bifosfonaţii, thalidomida ş.a. De asemenea, o intervenţie favorabilă o poate avea terapia biologică (anticorpii anti TNFα, preparatele intercept, remicade, humira ş.a.) (2,14, 15) ca şi fiziokinetobalneoterapia (11,12,13).

2. 1. *Ponderea utilizării unor preparate farmacologice.* În perioada 2004-2008, pentru terapia celor 111 pacienţi cu SA luaţi în studiu, s-au utilizat cu o pondere anuală variată : movalis (46,8%), salazopirina (33,3%), diclofenac (22,5%), flamexin (17,1%), aulin (15,3%), tilcotil (10,8%), almiral (4,5%) şi alte preparate farmacologice (9%). Multitudinea intervenţiilor farmacologice a fost impusă atât de disponibilitatea produselor cât şi de răspunsul terapeutic foarte diferit de la un pacient la altul (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 16) (tab. I).

2.2. *Evaluări estimative asupra eficienţei farmacoterapiei.* Pentru perioada celor 5 ani, pacienţii cu o stare ameliorată au înregistrat valori, cu diferenţe anuale nesemnificative ($p \leq 0,05$), mergând de la 47,4% la 75% sau 62,2%, cumulativ, pentru perioada luată în studiu. Dacă adăugăm şi pacienţii cu o stare medicală staţionară (22,5% pentru cei 5 ani) şi cu valori anuale de 15,8% la 31,6%, se poate considera că eficienţa farmacoterapiei a fost de nivel optim.

TABELUL I

**Frecvenţa utilizării unor preparate farmacologice pentru terapia unui lot de 111 bolnavi cu spondilartrită anchilozantă asistaţi în Clinica de Reumatologie şi Recuperare Medicală, Iaşi, în perioada 2004 - 2008**

| **Preparate farmacologice** | **Durata studiului (ani) *)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **2004** | | **2005** | | **2006** | | **2007** | | **2008** | | **Total** | |
| | *Nr.* | *%* | *Nr.* | *%* | *Nr.* | *%* | *Nr.* | *%* | *Nr.* | *%* | *Nr.* | *%* |
| Movalis | 9 | 8,1 | 5 | 4,5 | 18 | 16,2 | 10 | 9,0 | 10 | 9,0 | **52** | **46,8** |
| Salazopirin | 3 | 2,7 | 1 | 0,9 | 12 | 10,8 | 12 | 10,8 | 9,0 | 8,1 | **37** | **33,3** |
| Diclofenac | 4 | 3,6 | 2 | 1,8 | 17 | 15,3 | 2 | 1,8 | - | - | **25** | **22,5** |
| Flamexim | 2 | 1,8 | - | - | 15 | 13,5 | 1 | 0,9 | 1 | 0,9 | **19** | **17,1** |
| Aulin | 3 | 2,7 | - | - | 13 | 11,7 | 1 | 0,9 | - | - | **17** | **15,3** |
| Tilcotil | 2 | 1,8 | - | - | 9 | 8,1 | - | - | 1 | 0,9 | **12** | **10,8** |
| Almiral | 1 | 0,9 | 1 | 0,9 | - | - | 1 | 0,9 | 2 | 1,8 | **5** | **4,5** |
| Piroxicam | 1 | 0,9 | - | - | - | - | - | - | - | - | **1** | **0,9** |
| Altele | - | - | 1 | 0,9 | 2 | 1,8 | 4 | 3,6 | 3 | 2,7 | **10** | **9,0** |

*) pentru valorile mai mici de 10, proporţiile sunt orientative

TABELUL II

**Evaluări estimative asupra stării post-terapie farmacologică, pentru 111 pacienţi cu spondiloartrită anchilozantă, asistaţi în Clinica de Reumatologie şi Recuperare Medicală, Iaşi, în perioada 2004-2008**

| **Anul** | **Nr. cazuri** | ***Evaluări *)*** | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Ameliorat** | | **Staţionar** | | **Neconcludent** | | ***Agravat*** | |
| | | **Nr.** | **%** | **Nr.** | **%** | **Nr.** | **%** | **Nr.** | **%** |
| 2004 | 19 | 13 | 68,4 | 4 | 21,0 | 1 | 5,3 | 1 | *5,3* |
| 2005 | 19 | 9 | 47,4 | 6 | 31,6 | 3 | 15,8 | 1 | *5,3* |
| 2006 | 30 | 17 | 56,6 | 8 | 26,6 | 3 | 10,0 | 2 | *6,6* |
| 2007 | 24 | 18 | 75,0 | 4 | 16,6 | 1 | 4,2 | 1 | *4,2* |
| 2008 | 19 | 12 | 63,1 | 3 | 15,8 | 2 | 10,5 | 2 | *10,5* |
| ***Total*** | ***111*** | ***69*** | ***62,2*** | ***25*** | ***22,5*** | ***10*** | ***9,0*** | *7* | *6,3* |

*) - pentru valorile mai mici de 10, proporţiile sunt orientative

Pentru 9% dintre cazuri, rezultatele anuale şi pentru perioada de observaţie, au fost neconcludente iar 6,3% au înregistrat agravarea evoluţiei bolii. Rezultatele sunt în acord cu cele menţionate şi de alţi autori (6,7,8,9,16) (tab. II).

2.3. *Date estimative în terapia biologică.* Deşi inclusă între componentele terapiei în SA şi menţionată eficienţa acesteia (3,13,14,15), în cazul nostru, în anul 2008, dintre cei 19 pacienţi aflaţi în tratamentul comun, numai 3 (15,8%) au primit şi terapie cu remicade iar 1 (5,3%) cu humira. Numărul redus de cazuri şi durata limitată de timp nu au permis evaluări asupra eficienţei terapeutice. La acestea se adaugă şi costurile ridicate pentru a se asigura administrarea cu o schemă completă, pe o durată lungă de timp (2,14,15).

## CONCLUZII

Diagnosticul şi terapia SA întâmpină mari dificultăţi din cauza etiologiei multifactoriale şi patogenezei care prezintă, încă, unele aspecte neclarificate.

Studiul efectuat pentru perioada 2004-2008, a evidenţiat predominanţa SA la sexul masculin (77,4%) cu 59,4% din rural, cu afectarea tuturor grupurilor de vârstă, inclusiv până la 25 ani (18%), dar 63,9% au fost vârstele de peste 30 ani şi 46,8% au interesat muncitori industriali şi agricultori.

Analiza ponderii utilizării unor preparate farmacologice a evidenţiat, în ordinea frecvenţei : movalis, salazopirină, diclofenac, flamexin, aulin, tilcotil, almiral şi altele. Estimarea eficienţei farmacoterapiei, în raport cu starea medicală a bolnavilor, a arătat, cumulativ pentru cei 5 ani, că pentru 62,2% s-a ameliorat, 22,5% a fost staţionară şi pentru 6,3% din cazuri, aceasta s-a agravat. Terapia biologică, realizată pe numai 4 cazuri, pe o durată de un an de zile şi la costuri ridicate, nu a dat rezultate concludente.

## BIBLIOGRAFIE

1. Boloşiu HD. *10 teme alese de reumatologie*. Cluj-Napoca : Ed. Medicală Universitară, 2003, 105-150.
2. Ionescu R (red.) *Esenţialul în reumatologie*. Bucureşti : Ed. Medicală Amalteea, 2006.
3. Şuteanu Ş, Oancea P, Udrea G. Spondilartritele seronegative. In : Gherasim L editor. *Medicina internă*. ed. a II-a. Bucureşti : Ed. Medicală, 2002, 633-669.
4. Calin A, Dijkmans BA, Emery P et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 (12) : 1594-1600.

5. Gladman DD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrotic factor alpha. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1349-1356.
6. Haibel H, Brandt J, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatol* (Oxford) 2003 ; 42 : 1018-1022.
7. Heijde (van der) D, Dijkmans B, Geusesn P et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis : results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Atrhritis Rheum* 2005 ; 52 (2) : 582-591.
8. Heijde (van der) D, Kivitz A, Schiff MA et al. Efficacy and safety of adalimumb in patients with ankylosing spondylitis : results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atrhritis Rheum* 2006 ; 54 (7) : 2136-2146.
9. Maksymowycz WP, Jhangri GS, Lambert RG et al. Infliximab in ankylosing spondylitis : a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 959-965.
10. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P et al. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis : a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 (9) : 1041-1045.
11. Hiding A. Phisiotherapy in ankylosing spondilitis : what is the evidence ? *Clin Exp Rheum* 2002 ; 20 : 60-64.
12. Van Tubergen A, Boonen A, Landewe R et al. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis : a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002 ; 47 (5) : 459-467.
13. Khan MA. Ankylosing spondylitis - the history of medical therapies *Clin Exp Rheumatol* 2002 ; 20 (6 (suppl. 28)) : S3-S5.
14. Géher P, Nagy MB, Péntek M et al. The role of biologic agents in the therapy of ankylosing spondylitis. *Orv Hetil* 2006 ; 147 (26) : 1203-1213.
15. Braun J, Brandt J, Listing J et al. Biologic therapies in the spondyloarthritis : new opportunities, new challenges. *Curr Opin Rheumatol* 2003 ; 15 (4) : 394-407.
16. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulphasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheum* 1990 ; 17 : 1482-1486.
17. Dougados M, Dijkmans B, Khan M et al. Conventional treatment for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 (suppl. 3) : 40-50.

## NOUTĂŢI

### VALIDAREA *IN VITRO* A EFECTELOR UNEI OPTIMIZĂRI TEMPORALE ÎN TERAPIA PRIN IRADIERE FRACŢIONATĂ

Un grup de cercetători a studiat experimental modul în care este afectată supravieţuirea celulară de către modificările în timp (patternul temporal) ale dozei aplicate în terapia prin iradiere fracţionată. Au fost utilizate două tipuri de celule, α/β (WiDr, PC-3) şi α/β (SQ-20B). Folosindu-se modelul liniar-pătratic a rezultat că diferenţele majore în supravieţuirea celulară se obţin comparând patternul temporal care furnizează doza cea mai mare la jumătatea iradierii şi doza cea mai mică la început şi la sfârşit (metoda "Triangle"), cu cel de aplicare a dozei minime la jumătatea intervalului şi a unei doze maxime la început şi la sfârşit (metoda "V-shaped"). Astfel, la 900 cGy/20min iradierea prin metoda "V-shape" a condus la o creştere a supravieţuirii celulare (în comparaţie cu metoda "Triangle") de 21,2% pentru celulele WiDr, de 18,6% pentru PC-3 şi doar de 4,7% pentru SQ-20B. Pentru celulele WiDr valoarea amintită a scăzut cu 2,7% la 180 cGy/20min şi cu -0,8% la 900 cGy la 5 min. Aceste rezultate demonstrează utilitatea studiului modelării *in vitro* pentru evaluarea patternului temporal în planificarea tratamentului prin iradiere fracţionată (Michael B, Altman BA et al. Validation of temporal optimization effects for a single fraction of radiation in vitro. *IJROBP* 2009 ; 75 (4) : 1240-1246).

*Cristina Ioniţă*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE*** **ARTICOLE ORIGINALE**

# STUDIU ASUPRA MENINGITEI NOSOCOMIALE CU BACILI GRAM-NEGATIVI INTERNATE ÎN CLINICA DE BOLI INFECŢIOASE IAŞI PE O PERIOADĂ DE 20 DE ANI

**Cătalina Logigan[1,3], Doina Mihalache[1,3], Olivia Dorneanu[2,3], Tatiana Turcu[2,3]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Clinica de Boli Infecţioase
2. Disciplina de Microbiologie
3. Spitalul Clinic de Boli Infecţioase "Sf. cuv. Parascheva" Iaşi

STUDY OF NOSOCOMIAL BACILLARY MENINGITIS ADMITTED IN THE CLINIC OF INFECTIOUS DISEASES IASI ON A 20 YEARS PERIOD (Abstract) : **Aim** : To analyze the clinical features, etiology and evolution of nosocomial bacillary meningitis admitted to the Clinic of Infectious Diseases Iaşi between 1988 and 2007. **Material and method** : The data were gathered from the archive of the Clinic of Infectious Diseases Iaşi. We studied the clinical and laboratory features of 28 cases of nosocomial bacillary meningitis admitted in the study period. **Results** : The development of nosocomial *meningitis* was subsequent to interventions on the central nervous system for hematoma, ventriculo-peritoneal shunts, tumors, rah anesthesia. The symptoms were fever, headache, stiff neck and vomiting. The etiological agents were : *Acinetobacter* spp - 35.71%, *Pseudomonas* spp. - 25%, *Klebsiella pneumoniae* - 17.85%, *Escherichia coli* - 14.28%, and mixed etiology, in 3.57% of the cases each. The treatment was according to their susceptibility, using systemic quinolones and ceftazidime or colymicin. The evolution was favorable in 13 patients and unfavorable in another 15. **Conclusion** : Nosocomial meningitis caused by Gram negative bacilli is a severe infection, with diverse etiology, which raises therapeutical problems due to antibiotic resistance and a high mortality rate. **Key words** : NOSOCOMIAL MENINGITIS, GRAM NEGATIVE BACILLI, CEREBRO-SPINAL FLUID

Meningita nosocomială este o complicaţie rară, dar severă, a intervenţiilor neurochirurgicale pentru tumori sau trauma cranio-cerebrale (1). Aceasta mai apare şi după explorările invazive ale sistemului nervos central sau după implantarea de obiecte străine organismului pentru drenarea lichidului cefalo-rahidian. Majoritatea acestor infecţii îşi au probabil originea în procedura neuro-chirurgicală, fie prin inocularea directă a bacteriilor din pielea pacientului, fie prin contiguitate de la ţesuturile infectate (2). Rata infecţiilor variază de la 0,56% pentru craniotomii la 3,85% pentru implantările de *shunt* ventriculo-peritoneal (3). Diagnosticul meningitei bacteriene survenite după intervenţii neuro-chirurgicale este adesea dificil, căci istoricul bolii poate fi imposibil de obţinut, iar rezultatele analizei lichidului cefalo-rahidian pot fi greu de interpretat (4). Rezistenţa la agenţii antimicrobieni, preexistentă sau dezvoltată în timpul tratamentului, este o caracteristică a multor bacili Gram negativi (BGN). De aceea, meningita nosocomială cu bacili Gram negativi multirezistenţi este o problema importantă în toată lumea (5). Factorii de risc sunt drenajul extern al lichidului cefalo-rahidian (LCR), fistule LCR postoperatorii, necesitatea unei alte intervenţii chirurgicale în 48 de ore de la prima (6), şi utilizarea de antibiotice preoperator (3).

## MATERIAL ŞI METODĂ

Datele referitoare la meningita nosocomială au fost culese din arhiva Spitalului Clinic de Boli Infecţioase Iaşi. Am studiat 28 de cazuri de meningită nosocomială cu bacili Gram negativi din perioada 1988-2007. Evoluţia nefavorabilă a fost considerată lipsa ameliorării clinice şi biologice sau decesul.

## REZULTATE

Repartiţia anuală a cazurilor evidenţiază variaţii relativ mici, cu o medie de o internare pe an, cu valori extreme de 0 cazuri în 1996 şi 4 cazuri în 2003. Studiul repartiţiei pe grupe de vârstă a demonstrat că marea majoritate a pacienţilor au fost adulţi între 19 şi 59 de ani, totalizând 17 cazuri, ceea ce reprezintă 60,71%. Doar patru pacienţi au fost copii, iar alţi 7 pacienţi au depăşit vârsta de 60 de ani. Studiul a demonstrat că există o preponderenţă a sexului masculin şi a mediului rural, după cum urmează: 18 din 28 de pacienţi au fost de sex masculin, iar 19 din 28 de cazuri au provenit din mediul rural.

Comorbidităţile înregistrate au fost formaţiuni expansive pe sistemul nervos central (SNC) în 13 cazuri, hipertensiune arterială în 5 cazuri, accident vascular cerebral în 3 cazuri, cardiomiopatie în 2 cazuri, şi diabet zaharat, tuberculoză, hepatită cronică, nefrectomie şi etilism cronic la câte un pacient. Factorii predispozanţi pentru dezvoltarea unei meningite nosocomiale cu bacili Gram negativ au fost în marea lor majoritate intervenţiile neurochirurgicale pentru tumori cerebrale sau cerebeloase, hematoame cerebrale cu diferite localizări, chisturi, totalizând 18 cazuri din 28. Alţi factori predispozanţi au fost existenţa unui sistem de drenaj ventricular sau ventriculoperitoneal datorat hidrocefaliei (7 cazuri din 28), şi rahianestezia într-un singur caz (tab. I).

TABELUL I

**Factorii predispozanţi pentru meningita nosocomială cu bacili Gram negativ**

| Factor predispozant | Număr cazuri |
|---|---|
| Procese expansive pe SNC | 13 |
| Hidrocefalie | 7 |
| Hematom | 5 |
| Traumatism cranio-cerebral | 2 |
| Rahianestezie | 1 |

Perioada de timp dintre momentul intervenţiei şi debutul meningitei nosocomiale cu bacili Gram negativ a variat între 24 de ore şi 10 zile, dar marea majoritate a pacienţilor (26 din 28) au dezvoltat meningita nosocomială cu bacili Gram negativ în prima săptămână de la operaţie.

Adresabilitatea la medicul infecţionist a fost relativ bună, dat fiind că 10 pacienţi din 28 au fost internaţi în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi în prima săptămână de la apariţia meningitei nosocomiale cu bacili Gram negativ. Într-un singur caz adresabilitatea a fost tardivă, aceasta depăşind două săptămâni.

Simptomele clinice de debut ale meningitei nosocomiale cu bacili Gram negativ nu au fost zgomotoase, ele constând din febră în 14 cazuri, cefalee în 10 cazuri, sindrom de contractură meningiană, în special redoarea cefei la 8 pacienţi, vărsături şi agitaţie psiho-motorie în câte 6 cazuri, somnolenţă în două cazuri şi sindrom encefalitic (comă) într-un singur caz. La 6 pacienţi simptomele clinice au lipsit şi numai supravegherea atentă a medicului neurochirurg prin practicarea puncţiei rahidiene a reuşit să diagnosticheze meningita nosocomială.

Simptomele clinice au fost mai zgomotoase în perioada de stare, manifestându-se prin apariţia febrei şi a sindromului de contractură meningiană la 22 de pacienţi, a cefaleei la 17 pacienţi, prin prezenţa vărsăturilor de tip central la 9 bolnavi, a agitaţiei psiho-motorii la 3 bolnavi şi prin instalarea comei la 14 pacienţi (tab. II).

TABELUL II

**Simptomele clinice ale meningitei nosocomiale cu BGN**

| Simptom | Debut | Perioada de stare |
|---|---|---|
| Febră | 14 | 22 |
| Cefalee | 10 | 17 |
| Sindrom de contractură meningiană | 8 | 22 |
| Vărsături | 6 | 9 |
| Agitaţie | 6 | 3 |
| Comă | 1 | 14 |

TABELUL III

**Examenul lichidului cefalo-rahidian**

| | | Număr cazuri |
|---|---|---|
| Aspectul LCR | Xantocrom | 3 |
| | Hematic | 3 |
| | Tulbure | 22 |
| Citorahia cantitativă | <100 elemente/mm³ | 2 |
| | 101-999 elemente/mm³ | 9 |
| | >1000 elemente/mm³ | 17 |
| Sedimentul LCR | 30-50% PMN | 2 |
| | 51-70% PMN | 3 |
| | 71-100% PMN | 23 |
| Albuminorahia | 1,01-2 g‰ | 6 |
| | 2,01-3 g‰ | 8 |
| | >3,01 g‰ | 14 |
| Glicorahia | 0,20-0,30 mg% | 14 |
| | 0,31-0,40 mg% | 8 |
| | >0,41 mg% | 6 |

Meningita nosocomială este o urgenţă terapeutică, necesitând un diagnostic rapid. Acesta este precizat prin experienţa şi cunoştinţele medicului, dar mai ales prin modificările citochimice ale lichidului cefalo-rahidian. Acesta a fost xantocrom şi hematic în câte 3 cazuri si opalin sau tulbure în 22 de cazuri. Citorahia a fost constant crescută, doar doi pacienţi având valori sub 100 de elemente pe milimetru cub, pe când alţi 17 bolnavi au prezentat valori care depăşeau 1000 elemente/mm³. Titrul polimorfonuclearelor (PMN) din sedimentul lichidului cefalo-rahidian a avut un rol adjuvant pentru diagnostic. Acesta a variat între 30 şi 50%. Albuminorahia a fost constant crescută, cu 14 pacienţi care au prezentat valori peste 3 g‰, dintre care unul a avut 15 g‰. Glicorahia a fost scăzută în majoritatea cazurilor, ea fiind în limite normale numai la 6 pacienţi (tab. III).

În perioada studiată, au fost internate 100 de cazuri de meningită nosocomială cu agentul etiologic izolat, deci meningita cu bacili Gram negativ a fost responsabilă pentru 28% din cazuri.

Precizarea etiologiei s-a realizat prin izolarea agentului patogen din cultura LCR-ului în 28 de cazuri. Astfel, agenţii etiologici au fost după cum urmează: *Acinetobacter* spp. în 10 cazuri, *Pseudomonas aeruginosa* în 7 cazuri, *Klebsiella pneumoniae* în 5 cazuri, *Escherichia coli* în 4 cazuri şi etiologie mixtă în 2 cazuri, reprezentate de *Escherichia coli* plus *Peptostreptococcus spp.* şi *Pseudomonas aeruginosa* plus *Entero-*

*coccus spp*. Etiologia nu a putut fi exprimată în procente, deoarece numărul tulpinilor izolate din LCR este restrâns.

Testarea sensibilităţii bacteriilor a fost posibilă în 26 de cazuri din 28. Tulpinile au demonstrat multiplă rezistenţă faţă de agenţii antimicrobieni folosiţi, inclusiv ceftazidima şi amoxicilina cu acid clavulanic. Majoritatea tulpinilor de *Acinetobacter spp.* au fost sensibile la meropenem şi colimicină, două tulpini de *Pseudomonas aeruginosa* au fost rezistente la toate antibioticele testate, iar speciile de *Klebsiella spp.* şi *Escherichia coli* au avut o sensibilitate bună la antibiotice.

Meningita cauzată de specii de Acinetobacter au fost tratate cu meropenem intravenos (i.v.) şi colimicină intratecal în 7 cazuri şi cu meropenem şi cloramfenicol i.v. în 3 cazuri. Cinci au evoluat nefavorabil. Meningita cu *Pseudomonas spp.* a fost tratată cu merpoenem sau ciprofloxacin i.v. şi colimicină intratecal. Din 7 pacienţi, 3 au evoluat nefavorabil. Meningitele cu *Escherichia coli* şi *Klebsiella spp.* au primit meropenem şi ciprofloxacin. Patru din 5 cazuri cu *Klebsiella spp.* şi 3 din 5 cazuri cu *Escherichia coli* au evoluat nefavorabil. Per total, 13 pacienţi au avut evoluţie favorabilă, pe când alţi 15 pacienţi au avut o evoluţie nefavorabilă sau au decedat.

## DISCUŢII

Meningita post-operatorie a fost definită ca izolarea de organisme din cultura LCR, prezenţa manifestărilor clinice mai mult sau mai puţin evidente şi cel puţin una din următoarele valori de laborator: citorahia de peste 10 celule /mm$^3$, proteinorahia de peste 45 mg/dL şi glicorahia sub 50% din nivelul glicemiei (6) sau o cultură bacteriană pozitivă din LCR şi un număr de leucocite în LCR peste 250/µL (7). Toţi pacienţii din studiul de faţă au îndeplinit aceste condiţii.

Unii autori susţin că bacilii Gram negativ sunt responsabili pentru 40-60% din meningitele nosocomiale (8,9), dar pe materialul studiat aceştia au provocat doar 28% din cazuri. Alt studiu a obţinut rezultate asemănătoare, când meningitele nosocomiale cu bacili Gram negativ au fost în număr de 11 din 53, respectiv 20,75% (10).

Carbapanemele erau considerate antibioticul de elecţie pentru bacilii Gram negativ, inclusiv pentru *Acinetobacter spp.*, dar în literatură a fost descrisă apariţia şi evoluţia rezistenţei prin faţă de acestea prin carbapenemaze (11,12,13). În studiul nostru s-a demonstrat de asemenea, rezistenţa multor bacterii implicate la carbapeneme. Deşi *Acinetobacter baumannii* este un patogen nosocomial, în 2008 a fost raportat un caz de meningită comunitară cauzată de acest microorganism, ceea ce ridică problema că ar putea deveni şi patogen comunitar semnificativ (14).

Pentru tratamentul infecţiilor nosocomiale au fost propuse combinaţiile piperacilină cu sulbactam, piperacilină cu tazobactam (15), sulbactam cu ampicilină sau cefoperazonă (16,17). În studiul nostru, nici aceste combinaţii nu au fost eficiente contra bacteriilor implicate.

Cefalosporinele de a treia generaţie erau şi ele preferate pentru terapia meningitelor determinate de bacili Gram negativ datorită bunei lor penetrabilităţi în spaţiul subarahnoidian. Totuşi, ca şi în cazul carbapenemelor, bacilii Gram negativ au dezvoltat rezistenţă prin apariţia cefalosporinazelor (18,19,20,21).

Evoluţia meningitei cu bacili Gram negativi a fost favorabilă în 13 cazuri şi nefavorabilă în 15 cazuri.

## CONCLUZII

Studiul a demonstrat că majoritatea bacililor Gram negativi care au cauzat meningită nosocomială au fost specii de *Acinetobacter* şi *Pseudomonas aeruginosa*, şi că multe din bacteriile implicate au fost rezistente la agenţii antimicrobieni testaţi. Deci meningita nosocomială cu BGN este o infecţie severă, cu etiologie diversă, cu importante probleme terapeutice cauzate de organisme multirezistente, cu evoluţie severă şi cu rate crescute de mortalitate.

## BIBLIOGRAFIE

1. de Bels D, Korinek AM, Bismuth R, Trystram D, Coriat P, Puybasset L. Empirical treatment of adult postsurgical nosocomial meningitis. *Acta Neurochir* 2002 ; 144 : 989-995
2. Federico G, Tumbarello M, Spanu T, Roselli R, Iacoangeli M, Scerrati M, Tacconelli E. Risk factors and prognostic indicators of bacterial meningitis in a cohort of 3580 postneurosurgical patients. *Scand J Infect Dis* 2001 ; 33 : 533-537.
3. Horan T, Gaynes R, Jarwis W, Emori T. CDC definition of nosocomial surgical site infections 1992 : a modification of CDC definition of surgical wound infections. *Am J Infect Control* 1992 ; 20 : 271-274.
4. Briggs S, Ellis-Pegler R, Razmond N, Thomas M, Wilkinson L. Gram-negative bacillary meningitis after cranial surgery or trauma in adults. *Scand J Infect Dis* 2004 ; 36 : 165-173.
5. Levin SA, Barone AA, Penço J, Santos VM, Marinho SI, Arruda AGE, Costa FS. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrog-resistant *Pseudomoas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 1008-1011.
6. Parodi S, Lechner A, Osih R, Vespa P, Pegues D. Nosocomial enterobacter meningitis : risk factors, management, and treatment outcomes. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 (2) : 159-166.
7. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predicitiv value of cerebrospinal fluid (CFS) lactate level versus CFS/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 69-74.
8. Palabiyikoglu I, Tekeli E, Cokca F et al. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002. *J Hosp Infect* 2006 ; 62 (1) : 94-97.
9. Nguyen MH, Harris SP, Muder RR, Pasculle AW. Antibiotic-resistant *Acinetobacter meningitis* in neurosurgical patients. *Neurosurg* 1994 ; 310 : 553-559.
10. Filka J, Huttova M, Sagat T, Kralinski K, Krcmercy JrV. Nosocomial meningitis in children after ventriculo-peritoneal shunt insertion. *Acta Pédiatr* 1999 ; 88 : 576-578.
11. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002 ; 8 : 321-331.
12. Brown S, Young HK, Amyes SGB. Characterisation of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina. *Clin Microbiol Infect* 2005 ; 11 : 15-23.
13. Bou G, Cerveró G, Domínguez MA, Quereda C, Martínez-Beltrán J. PCR-based DNA fingerprinting (REP-PCR, AP-PCR) and pulsed-field gel electrophoresis characterization of a nosocomial outbreak caused by imipenem- and meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2000 ; 6 : 635-643.
14. Lowman W, Kalk T, Menezes CN, John MA, Grobusch MP. A case of community-aquired Acinetobacter baumannii meningitis – has the threat moved beyond the hospital ? , *J Med Microbiol* 2008 ; 57 : 676-678.
15. Frank U, Mutter J, Schmidt-Eisenlohr E, Daschner FD. Comparative in vitro activity of piperacillin, piperacillin-sulbactam and piperacillin-tazobactam against nosocomial pathogens isolated from intensive care patients. *Clin Microbiol Infect* 3002 ; 9 : 1128-1132.
16. Levin AS. Multiresistant Acinetobacter infections : a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Clin Microbiol Infect* 2002 ; 8 : 144-153.
17. Jiménez-Mejías ME, Pachón J, Becerril B, Palomino-Nicás J, Rodrígues-Cobacho A, Revuelta M. Treatment of multidrog-resistant *Acinetobacter baumanii* meningitis with Ampicillin/Sulbactam. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 932-935.

18. Nordman P. Trends in beta-lactam resistence among Enterobacteriaccae. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 (suppl 1) : S100-S106.
19. Bush K. New beta-lactamases in Gram-negative bacteria : diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 1085-1089.
20. Livemore DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. *Curr Opin Invest Drugs* 2002 ; 3 : 218-224.
21. Peterson LR. Squeezing the antibiotic balloon : the impact of antimicrobial classes on emerging resistance, *Clin Microbiol Infect* 2005 ; 11 (Suppl. 5) : 4-16.

## NOUTĂŢI

### DERIVAŢI DE NORBERGENINĂ DIN SCOARŢA DE *Diospyros sanza-minika* (*Ebenaceae*) ŞI EFECTELE LOR ANTIRADICALARE

*Diospyros sanza-minika* A. Chevalier este o specie aparţinând familiei *Ebenaceae*, răspândită mai ales în regiunile vestice şi centrale ale Africii. Genul *Diospyros* cuprinde peste 350 specii, multe dintre ele fiind utilizate frecvent în medicina tradiţională chineză, indiană şi africană ca antitumorale, antidiabetice, hipocolesterolemiante şi antioxidante. Speciile de *Diospyros* conţin, în principal, naftochinone (mai ales dimeri naftochinonici) şi triterpene de tip lupan. Din scoarţa de *Diospyros sanza-minika* A. Chevalier, Tangmouo et al. au izolat trei noi derivaţi de norbergenină (11-O-p-hidroxibenzoilnorbergenina, 4-O-(3'-metilgaloil)-norbergenina, 4-O-siringoilnorbergenina) alături de norbergenină, 4-O-galoilnorbergenină şi cvercitol. Pentru elucidarea structurii compuşilor izolaţi au fost utilizate spectroscopia de masă şi spectroscopia de rezonanţă magnetică nucleară atât uni-, cât şi bidimensională. Potenţialul antioxidant al compuşilor izolaţi a fost evaluat prin determinarea capacităţii acestora de a inactiva radicalul difenilpicrilhidrazil (DPPH). 4-O-galoilnorbergenina ($CI_{50}$=6.1 microg/mL) a fost mai activă decât cvercetolul ($CI_{50}$=7.4 microg/mL), flavonol cu o puternică acţiune antioxidantă. Pentru ceilalţi compuşi izolaţi, $CI_{50}$ a variat între 10.3 şi 14.3 microg/mL (Tangmouo JG, Ho R, Lannang AM et al. Norbergenin derivatives from the stem bark of *Diospyros sanza-minika* (*Ebenaceae*) and their radical scavenging activity. *Phytochemistry Letters* 2009 ; 2 : 192-195).

*Anca Miron*

### EFECTE PROTECTOARE ALE DOXICICLINEI ÎN LEZIUNILE RENALE DE ISCHEMIE/REPERFUZIE

În apariţia leziunilor de ischemie/reperfuzie sunt implicate o serie de citokine proinflamatoare, metaloproteinaze matriceale, monoxidul de azot (NO), precum şi speciile reactive ale oxigenului. Reacţia inflamatorie indusă de ischemie este răspunzătoare, în principal, de leziunile tisulare. În leziunile de ischemie/reperfuzie nivelele unor citokine (IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-10), ale metaloproteinazei matriceale 2, factorului de necroză tumorală alfa şi malondialdehidei cresc concomitent cu scăderea nivelului de glutation. De asemenea, creşte expresia genei p53 şi a NO-sintetazei endoteliale. Studiul întreprins de Kucuk *et al.* a evidenţiat faptul că doxiciclina, antibiotic aparţinând generaţiei a doua de tetracicline, protejează faţă de leziunile de ischemie/reperfuzie prin scăderea numărului de citokine proinflamatoare, inhibarea mecanismelor apoptotice, scăderea expresiei genei p53 şi reglarea expresiei NO-sintetazei endoteliale. Doxiciclina reduce leziunile renale şi stimulează procesele reparatorii şi, ca urmare, ar putea juca un rol important în protecţia renală (Kucuk A, Kabadere S, Tosun M et al. Protective effects of doxycycline in ischemia/reperfusion injury on kidney. *J Physiol Biochem* 2009 ; 65 (2) : 183-192).

*Anca Miron*

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009- vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE***

**ARTICOLE ORIGINALE**

# PROFILUL PACIENTULUI CRITIC AUTOLITIC ÎN COMPARAŢIE CU AL SUICIDARULUI VERO

**T. Ciuhodaru[1], S.N. Romedea[2], Laura Ciuhodaru[3]**
Spitalul Clinic de Urgenţă "Sf. Ioan" Iaşi
1. Unitatea de Primire Urgenţe
3. Serviciul de Anestezie - Terapie intensivă
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Chirurgie Urgenţe

THE PROFILE OF THE AUTOLYTIC CRITICAL PATIENT COMPARED TO PROPER SUICIDER (Abstract) : Out of all the patients with nonlethal self-injuries, only a low percentage inflict on themselves lesions that are severe enough to endanger their lives. The purpose of the paper is to analyze whether this smaller category of patients comes close to the profile of the genuine suicide or it remains within the pattern of the patients with non-lethal self-injurious behaviour. **Material and method** : Between January 1, 2005 and December 31, 2006, 656 patients with non-lethal autolytic acts came to the Emergency Hospital (UPU). Only 39 (5.94%) of them had lesions that were so severe as to require their hospitalization in the reanimation unit. During the same period of time, 188 suicial attempts were recorded in Iaşi County. The parameters studied were : sex, age, living background and the autolytic method used, since these were the only data to be wholly collected from all the subjects. The information was introduced in the SPSS 8.0 software for Windows. **Results** : The proportion women : men was higher in the case of sucide attempts (58.8% vs. 38.4%) in comparison to proper suicides (52.7% vs. 46.8%). The division according to age groups shows an almost Gaussian distribution of the suicides, with a peak at the 45-54 years old group whereas, in the case of suicidal attempts, there is a more uniform representation with a peak at the 25-34 years old group. As far as the background and living conditions are concerned, the suicides came mainly from the rural areas in comparison to the others belonging to the urban areas, and, in the case of the methods employed, the former preferred physical methods (87%), while the latter appealed mostly to intoxications (92.3%). **Conclusions** : The profile of critical patients hospitalized in the reanimation unit from autolytic lesions partially coincides with that of the subjects who committed suicide. There are similarities concerning their sex or age distribution. There is also a congruence between our data and the specialized literature regarding their distribution according to living areas, but not between the two lots under study. There are major differences in the methods used by the subjects of the two groups we studied.

**Key words** : SUICIDE, AUTOLYTIC ATTEMPT AT SUICIDE, PARASUICIDE

Pentru a realiza o comparaţie între profilul suicidarului şi cel al pacientului cu autoagresiune severă consider că este bine de plecat de la diferenţele de caracteristici ale suicidului şi autoagresiunii nonletale, sistematizate de Norman Kreitman încă din 1970 şi ilustrate în tabelul I (1). Autorul foloseşte în locul sintagmei de autoagresiune nonletală, termenul de parasuicid, pe care personal prefer să îi atribui sensul folosit de legişti : de sinucidere lentă prin apelarea repetată şi conştientă la acţiuni

TABELUL I

**Caracteristicele suicidului şi parasuicidului (după Norman Kreitman)**

| | Parasuicid | Suicid |
|---|---|---|
| **Incidenţa** | În continuă creştere | Relativ constantă |
| **Variaţii sezoniere** | Neconcludente | Crescute în aprilie/mai |
| **Vârstă** | Mai frecvent la tineri | Mai frecvent la vârstnici |
| **Sex** | Mai frecvent la femei | Mai frecvent la bărbaţi |
| **Statut social** | inferior>mediu>înalt | înalt>inferior>mediu |
| **Stare civilă** | Frecvent la divorţaţi şi celibatari | Frecvent la divorţaţi, văduvi, celibatari. |
| **Izolare** | Neasociată | Asociată |
| **Mediul de rezidenţă** | Frecvent la oraş, asociat cu sărăcia | Frecvent al oraş, asociat cu dezorganizarea socială |
| **Metode** | Medicamente (benzodiazepine, analgezice) | Medicamente (barbiturice)<br>1/3 mijloace fizico-mecanice |
| **Boli psihice** | Asociere mai puţin directă cu depresia | Strânsă legătură cu depresia |
| **Alcool** | Asociaţie | Asociaţie |
| **Personalitate** | Sociopatie | Sociopatie, ciclotimie |

nocive care în final duc sigur la deces (2).

După cum se vede există câţiva indicatori epidemiologici în care nu există diferenţe majore între suicidul realizat şi autoagresiune nonletală: starea civilă, mediul de rezidenţă, asocierea alcoolului, tulburările de personalitate.

Din totalitatea pacienţilor cu autoagresiuni nonletale un procent redus îşi produc leziuni suficient de grave pentru a-şi pune în pericol viaţa.

Scopul lucrării este acela de a vedea dacă această categorie mai mică de pacienţi se apropie de profilul suicidarului vero sau rămâne în tiparele pacientului cu autoagresiuni nonletale.

## MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost înregistrate toate cazurile de acte autolitice pe parcursul a doi ani, prezentate la UPU Spitalului Sf. Ioan din Iaşi. Dintre acestea au fost luaţi în studiu doar pacienţii internaţi în secţia de terapie intensivă, considerându-se că doar aceştia au prezentat leziuni suficient de grave încât să le ameninţe cu adevărat viaţa, putând spune astfel că actul nu a fost demonstrativ ci doar eşuat.

În acelaşi timp au fost obţinute de la Institutul de Medicină Legală Iaşi înregistrările privind suicidul în aceiaşi perioadă de timp.

Deşi în fişele pacientului autolitic pe care le avem la UPU există numeroase date înregistrate, au fost luate în studiu doar: sexul, vârsta, mediul de provenienţă şi metoda autolitică folosită, întrucât acestea au fost singurele date obţinute în mod unitar despre toţi subiecţii cu suicid realizat (în tabelul 1 au fost marcate rândurile cu itemii luaţi în studiu). Datele obţinute au fost prelucrate cu programul SPSS 8.0 pentru Windows.

## REZULTATE

În perioada 1 ianuarie 2005-31 decembrie 2006 s-au prezentat în UPU 656 de pacienţi cu acte autolitice nonletale. Dintre aceştia doar 39 (5,94%) au prezentat leziuni atât de severe încât să fie necesară internarea în reanimare. Dintre aceştia 21 (53,8%) au fost bărbaţi şi 18 (46,3%) au fost femei.

În aceiaşi perioadă s-au produs în judeţul Iaşi 188 de sinucideri. Acestea au fost realizate în 151 de cazuri de bărbaţi (80,3%) şi în 37 de cazuri de către femei (19,7%).

Pentru comparare am combinat datele obţinute din prelucrarea descriptivă de frecvenţă pe fiecare item: sex, rezidenţă, vârstă şi metodă folosită, realizând tabelele II, III, IV şi V.

În ceea ce priveşte distribuţia pe sexe se observă că în timp ce pentru pacientul cu tentativă există o predominenţă moderată a sexului masculin, pentru suicidar această diferenţă este foarte mare, peste 80% dintre ei fiind bărbaţi (tab. II).

Analiza distribuţiei în funcţie de mediul de rezidenţă arată că în timp ce pentru autoliza nonletală există o diferenţă marcată în favoarea mediului urban (58,8% vs. 38,4%), pentru suicidul vero procentul celor proveniţi din mediul rural este uşor mai mare (52,7% vs. 46,8%) (tab. III).

Şi analiza distribuţiei pe grupe de vârstă relevă diferenţe între cele două categorii de subiecţi aşa cum reiese atât din tabelul IV, dar şi mai bine din figura 1. Astfel se observă că în timp ce pentru suicidari există o distribuţie aproape gausiană a lotului cu maximul aflat la grupa 45 - 54 de ani, pentru autolitici distribuţia este mai uniformă cu un maxim la 25-34 de ani.

Cele mai mari diferenţe se înregistrează însă în ceea ce priveşte metoda aleasă pentru realizarea actului autolitic. Cea mai evidentă este dată de faptul că în timp ce pen-

TABELUL II

**Compararea distribuţiei pe sexe a pacientului critic autolitic faţă de suicidarul vero**

| Sex | Tentativă autolitică | | Suicid realizat | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| masculin | 21 | 53,8 | 151 | 80,3 |
| feminin | 18 | 46,2 | 37 | 19,7 |
| Total | 39 | 100,0 | 188 | 100,0 |

TABELUL III

**Compararea distribuţiei după mediul de rezidenţă a pacientului critic autolitic faţă de suicidarul vero**

| | Tentativă autolitică | | Suicid realizat | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| urban | 23 | 58,9 | 88 | 46,8 |
| rural | 15 | 38,4 | 99 | 52,7 |
| Total | 38 | 97,4 | 187 | 99,5 |
| Missing System | 1 | 2,5 | 1 | 0,5 |
| Total | 39 | 100,0 | 188 | 100,0 |

TABELUL IV

**Compararea distribuţiei pe grupe de vârstă a pacientului critic autolitic faţă de suicidarul vero**

| Vârsta | Tentativă autolitică | | Suicid realizat | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| <18 ani | 2 | 5,1 | 4 | 2,1 |
| 18-24 ani | 2 | 5,1 | 20 | 10,6 |
| 25-34 ani | 10 | 25,6 | 24 | 12,8 |
| 35-44 ani | 9 | 23,1 | 36 | 19,1 |
| 45-54 ani | 5 | 12,8 | 53 | 28,2 |
| 55-64 ani | 8 | 20,5 | 28 | 14,9 |
| 65-74 ani | 2 | 5,1 | 12 | 6,4 |
| >75 ani | 1 | 2,6 | 10 | 5,3 |
| Total | 39 | 100,0 | 187 | 99,5 |
| Missing System | | | 1 | 0,5 |
| Total | | | 188 | 100,0 |

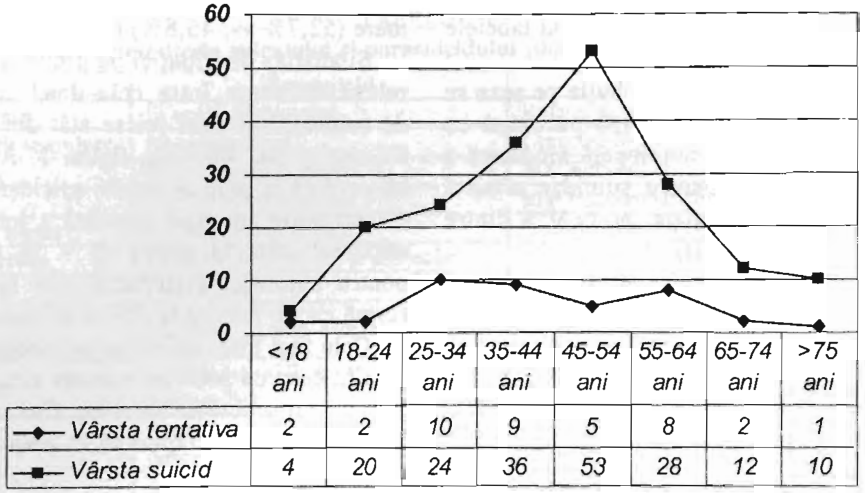


**Fig. 1.** Reprezentarea grafică a distribuţiei pe grupe de vârstă a pacientului autolitic critic vs. suicidar

TABELUL V

**Compararea metodelor de egoliză folosite de pacientul critic autolitic faţă de suicidarul vero**

| | Tentativă autolitică | | Suicid realizat | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| intoxicaţie medicamentoasă | 19 | 48,7 | 10 | 5,3 |
| toxic nemedicamentos | 17 | 43,6 | 22 | 11,7 |
| precipitare | 3 | 7,7 | 18 | 9,6 |
| spânzurare | | | 116 | 61,7 |
| plagă | | | 3 | 1,6 |
| autoincendiere | | | 5 | 2,7 |
| înec | | | 12 | 6,4 |
| ingestie corp străin | | | 1 | 0,5 |
| împuşcare | | | 1 | 0,5 |
| Total | 39 | 100,0 | 188 | 100,0 |

tru pacientul critic s-au înregistrat practic doar 3 grupe de metode, pentru suicidar au fost 9 astfel de grupe (tab. IV). Analiza distribuţiei numărului de subiecţi pe cele trei grupe de metode autolitice folosite, atât de cei cu tentative nonletale cât şi de către suicidari, arată că în timp ce pentru prima categorie intoxicaţia medicamentoasă a fost aleasă de aproape jumătate dintre pacienţi (48,7%-n=19), în lotul celor cu suicid realizat a reprezentat doar 5,3% (n=10)

Intoxicaţiile nemedicamentoase au fost alese tot în mare proporţie de cei cu tentative nonletale, respectiv 43,6% (n=17), comparativ cu suicidarii vero care au apelat la metodă doar în 11,7% din cazuri (n=22). Singura metodă folosită în procente comparabile de ambele loturi studiate este autoprecipitarea, la care au apelat 7,7% (n=3) dintre cei cu tentativă şi 9,6% (n=18) dintre cei care au finalizat actul.

Analiza de frecveţă în metodă crosstabs arată că diferenţele se adâncesc între cele două loturi. Din motive de spaţiu nu pot fi redate tabelele studiului încrucişat, dar se poate spune că la compararea sex/metodă aleasă se observă că în timp ce între pacienţii de sex masculin cu suicid eşuat 47,6% (n=10) au folosit ingestia de medicamente, în timp ce în suicidul realizat doar 4,6 (n=7) au apelat la această metodă. Aceiaşi diferenţă se înregistrează şi printre femeile din cele două loturi: 50% (n=9) în tentative vs. 8,1% (n=3) în actul finalizat.

Ingestia de toxice nemedicamentoase a fost folosită de 38% (n=8) dintre bărbaţii cu tentativă şi de doar 6,6% (n=10) dintre suicidarii vero. La metodă au apelat 50% (n=9) dintre femeile cu tentativă şi de 32,4% (n=12) dintre femeile ce au finalizat actul, reprezentând cea mai frecvent utilizată metodă printre acestea. Numărul redus de cazuri cu precipitare în rândul celor cu tentativă nu poate duce la o prelucrare statistică concludentă.

Comparaţia încrucişată sex/rezidenţă arată că în lotul celor cu tentativă, în care majoritatea provin din oraş (58,9% - n=23), repartiţia se păstrează şi la împărţirea pe sexe: 66,6% dintre femei (n=12) şi 55% dintre bărbaţi (n=11) provin din mediul urban. În lotul suicidarilor deşi în ansamblu există o predominenţă a celor proveniţi din mediul rural (52,7%-n=99) analiza pe sexe arată că în timp ce dintre bărbaţi majoritatea provin tot din mediul rural (55,3%-n=83), femeile sunt cel mai frecvent din mediul urban (56,7%-n=21).

Analiza încrucişată rezidenţă/metodă relevă că pentru cei cu tentativă eşuată proveniţi din mediul urban: 65,2% (n=15) au folosit intoxicaţia medicamentoasă, 26% (n=6) au apelat la ingestia de alte toxice iar 8,7% (n=2). Pacienţii proveniţi din mediul rural au preferat ca metodă: intoxicaţia nemedicamentoasă în proporţie de 73,3% (n=11), ingestia de medicamente - 20% (n=3) şi precipitarea - 6,6% (n=1). Cei care au finalizat actul, proveniţi din mediul urban au folosit în 52,2% din cazuri (n=46) spânzurarea, în timp ce la metodele folosite de cei cu tentativă eşuată au apelat: 9% (n=8) - intoxicaţie medicamentoasă, 9% alte toxice şi 17% (n=15) - autoprecipitare. Suicidarii din mediul rural au apelat la spânzurare în 70,7% din cazuri iar la metodele folosite de cei cu tentativă au recurs cu următoarea frecvenţă: intoxicaţie medicamentoasă 2% (n=2), alte toxice 14,1% (n=14) şi autoprecipitare 3% (n=3).

## DISCUŢII

Analiza factorului sex arată că la fel ca şi în lotul suicidarilor (şi în discrepanţă cu datele privind tentativa nonletală), există o preponderenţă a bărbaţilor în rândul pacienţilor cu stare critică în urma actelor suicidare, cu diferenţa că disproporţia nu este la fel de mare. Frecvenţa crescută a subiecţilor de sex masculin coincide cu datele raportate în literatură (1,3,4,5,6).

În ceea ce priveşte vârsta, datele obţinute nu se suprapun cu majoritatea celor raportate de alţi autori. În general este consacrat (1,3,4,7) că tentativa nonletală este mai frecventă la tineri în timp ce suicidul realizat e preponderent la vârstnici. În loturile noastre, tentativa a cunoscut o distribuţie relativ uniformă cu un maxim în intervalul 25-34 de ani (n=10), iar suicidul s-a întâlnit cu frecvenţă maximă tot la persoane aflate în perioada activă - intervalul 45-54 ani - n=53.

O altfel de împărţire: persoane tinere de sub 25 de ani, persoane active în intervalul 25- 65 de ani şi persoane peste 65 de ani ar arăta că distribuţia celor două loturi ar fi asemănătoare (fig. 2).

Literatura publicată pe această temă relevă o frecvenţă crescută în mediul urban

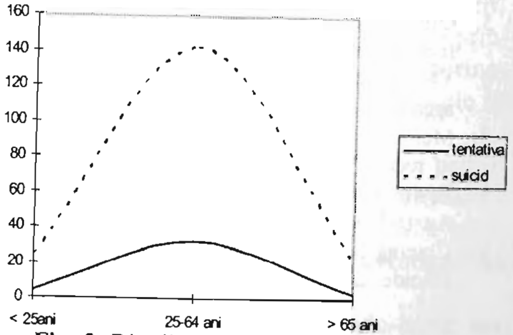


**Fig. 2.** Distribuţia pe trei grupe de vârstă a subiecţilor luaţi în studiu

atât pentru suicid cât şi pentru tentativa nonletală (1,3,7,8). Doar lotul pacienţilor critici se încadrează în acest parametru în timp ce lotul suicidarilor în ansamblu este dominat de pacienţi din mediul rural. Doar defalcarea pe sexe arată că şi în cadrul lotului suicidarilor, femeile au provenit în special din mediul urban, dar ponderea lor din total este mică. Astfel se poate spune că nu există similitudini cu privire la mediul de provenienţă între cele două loturi.

Cele mai mari diferenţe s-au înregistrat referitor la metodele autolitice folosite. În primul rând că în lotul suicidarilor metodele folosit au fost mult mai variate şi cea mai des uzitată a fost spânzurarea. Intoxicaţiile medicamentoase sau cu alte substanţe, metoda predilectă a pacienţilor internaţi în reanimare, nu a fost folosită decât în mică proporţie de către cei cu finalizarea actului. Această metodă este considerată însă ca fiind cea mai frecventă de către Kreitman şi alţi autori (1,2,9).

## CONCLUZII

Atât suicidul cât şi tentativa autolitică nonletală reprezintă o problemă majoră de sănătate.

Profilul pacienţilor cu stare critică internaţi în reanimare în urma leziunilor provocate în scop autolitic este parţial superpozabil pe cel al subiecţilor cu suicid realizat.

Există similitudini în ceea ce priveşte sexul şi distribuţia pe grupe de vârstă.

Există asemănare între datele înregistrate de noi şi cele din literatură privind distribuţia pe medii de rezidenţă dar nu şi între cele două loturi studiate.

Există diferenţe majore între metodele folosite de către subiecţii celor două grupuri studiate.

Datele pot suporta modificări în condiţiile extinderii cercetării pe un număr mai mare de ani şi implicit de subiecţi studiaţi.

## BIBLIOGRAFIE

1. Kreitman N, Smith P, Tan ES. Attempted suicide as language : an empirical study. *Br J Psychiatry* 1970 ; 116 : 465-473.
2. Astărăstoae V, Scripcaru G, Boişteanu P, Chiriţă V, Scripcaru C. *Psihiatrie medico-legală*. Iaşi : Ed, Polirom, 2002.
3. Park JY, Moon KT, Chae YM, Jung SH. Effect of sociodemographic factors, cancer, psychiatric disorder on suicide : gender and age-specific patterns. *J Prev Med Public Health* 2008 ; 41 (1) : 51-60.
4. Baumert JJ, Erazo N, Ladwig KH. Sex- and age-specific trends in mortality from suicide and undetermined death in Germany 1991-2002. *BMC Public Health* 2005 ; 5 : 61.
5. Qin P, Agerbo E, Westergĺrd-Nielsen N, Eriksson T, Mortensen PB. Gender differences in risk factors for suicide in Denmark. *Br J Psychiatry* 2000 ; 177 : 546-550.
6. Värnik A, Kõlves K, Allik J et al. Gender issues in suicide rates, trends and methods among youths aged 15-24 in 15 European countries. *J Affect Disord* 2009 ; 113 (3) : 216-26. epub 2008 Jul 14.
7. McKeown RE, Cuffe SP, Schulz RM. US Suicide Rates by age group, 1970-2002 : an examination of recent trends. *Am J Public Health* 2006 ; 96 (10) : 1744-1751.
8. Taylor R, Page A, Morrell S, Harrison J, Carter G. Mental health and socio-economic variations in Australian suicide. *Soc Sci Med* 2005 ; 61 (7) : 1551-1559.
9. Chuang HL, Huang WC. A multinomial logit analysis of methods used by persons who completed suicide. *Suicide Life Threat Behav* 2004 ; 34 (3) : 298-310.

---

***MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE***

**ARTICOLE ORIGINALE**

# PERTURBĂRI ALE ECHILIBRULUI ACIDO BAZIC ÎN SUFERINŢA POSTHIPOXICĂ LA NOU-NĂSCUT

**Geta Mitrea[1], Maria Stamatin[2], A.G.Dimitriu[3]**
Spitalul Clinic de Urgenţă "Sf. Apostol Andrei" Galaţi
1. Secţia de Neonatologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Neonatologie
3. Clinica I Pediatrie

DISORDERS OF THE ACID-BASIC BALANCE IN THE POST-HYPOXIC SUFFERING AT NEWBORN BABIES (Abstract) : The study aims to asses the acid - basic disorders and the blood gasses in the blood of the umbilical cord and their correlation with the evolution of the newborn baby in the maternity hospital. **Material and method** : 157 newborns with perinatal asphyxia hospitalized (2002-2005) in the Maternity of "Sf. Apostol Andrei" Clinical Emergency Hospital of Galaţi, following-up the gestation age, the Apgar score, the risk factors of perinatal asphyxia, the pH in the cord and the evolution of the blood gasses in the cord, the start and evolution of neurologic disorders. **Results** : The main risk factors for the asphyxia production : prematurity (64% of the cases and 25% of the cases with gestation age below 30 weeks), HTA induced in pregnancy, IUGR 39,4%. The Apgar score at one minute : values between 0-3 (40,8% cases), progressively decreasing to 20 minutes in 1,3% . 50% of the new born babies showed severe acidosis in the cord : pH > 6,9, hypoxia in the cord blood was of 75%. The neurologic disorders started from the birth in all cases, with evolution to decease in 25,5% of the cases, higher incidence in prematures and a significant correlation with the pH in the cord. **Key words** : ASPHYXIA, ACIDO-BASIC DISORDERS, METABOLIC ACIDOSIS, NEWBORN

Asfixia perinatală a fătului şi nou-născutului este consecinţa hipoxiei ce poate surveni în timpul travaliului şi/sau naşterii (1,2,3) datorita unor cauze variate. Vulnerabilitatea particulară a creierului la lipsa de oxigen explică incidenta maximă a afectării acestuia în cadrul suferinţei multiorganice induse de asfixia perinatală. Semnele de suferinţă neurologică cum ar fi letargia, modificările tonusului muscular, convulsiile, pot stabili diagnosticul de encefalopatie hipoxică ischemică. Asfixia perinatală severă determină afectări multiorganice : hipertensiune pulmonară, sindrom de aspiraţie de meconiu, afectare cardiacă, renală, digestivă. Pot surveni, de asemenea, şi tulburări metabolice (hipoglicemie, hipocalcemie, hiponatremie, hiperpotasemie) (4,5).

Asfixia perinatală reprezintă una din principalele cauze care conduc la deces perinatal, atât în ţările dezvoltate cât şi în cele în curs de dezvoltare (3).

Recunoaşterea factorilor de risc pentru asfixia perinatală permite identificarea mamelor cu sarcini cu risc şi asigurarea unor condiţii speciale de îngrijire, investigare şi tratament a acestor cazuri.

Tulburările echilibrului acido-bazic reprezintă una din complicaţiile severe ale asfixiei la nou-născut. De altfel, prin defi-

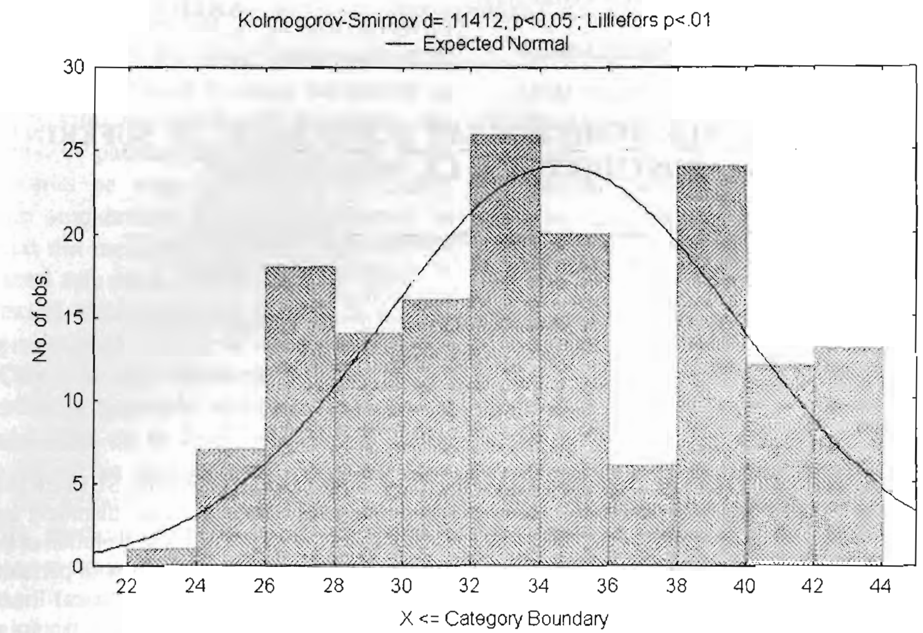


**Fig. 1.** Vârsta de gestaţie în lotul de studiu

niţie, conform Academiei Americane de Pediatrie asfixia perinatală presupune hipoxie, hipercarbie şi acidoză metabolică în sângele din cordonul ombilical (1,2).

## MATERIAL ŞI METODĂ

A fost realizat un studiu retrospectiv pe un număr de 157 nou-născuţi cu asfixie perinatală în Maternitatea Spitalului Clinic de Urgenţă "Sf. Apostol Andrei" Galaţi, în perioada 2002-2005. Asfixia perinatală a fost cuantificată după criteriile Academiei Americane de Pediatrie.

Au fost luaţi în studiu următorii parametri: vârsta de gestaţie (VG), scorul Apgar, factorii de risc implicaţi în producerea asfixiei perinatale, pH-ul din cordon şi evoluţia gazelor sangvine din cordon şi debutul şi evoluţia tulburărilor neurologice.

## REZULTATE

Vârsta de gestaţie în lotul studiat a fost cuprinsă în intervalul 24-43 săptămâni, cu o valoare medie de 34,6 săptămâni, 25% din cazuri au reprezentat nou-născuţi cu vârstă de gestaţie sub 30 săptămâni (fig. 1).

Factorii de risc implicaţi în producerea asfixiei:

- factori de risc materni, fiind reprezentaţi de HTA indusă de sarcină şi eclampsie (9,6%) aceştia fiind urmaţi de infecţiile materne (5.1%);
- factorii de risc utero-placentari – cel mai important este placenta *praevia* (13,4%);
- factorii de risc fetali sunt reprezentaţi de prematuritate (64.9%) şi IUGR (39,4%);
- factorii de risc obstetricali reprezentativi sunt operaţia cezariană (51,6%) şi sedarea maternă în travaliu (47,1%)

În lotul de studiu, pentru definirea asfixiei, nou-născuţii au fost evaluaţi în funcţie de scorul Apgar în dinamică la 1 min, 5 min, 10 min şi 20 min. Deoarece scorul la 1 şi 5 minute este un indicator limitat al severităţii hipoxiei şi se corelează slab cu evoluţia neurologică ulterioară, corelarea scorului Apgar cu evoluţia neurologică a copilului creşte dacă scorul Apgar rămâne scăzut între 0 - 3 la 10, 15 şi 20 minute. Studiile lui Vineta (6) pe un lot de 982 de nou-născuţi demonstrează că scorul Apgar mic la 5 minute s-a corelat cu anomalii neurologice ulterioare la 19% din cazuri. Studiul lui Martin Ancel (citat de 6) susţine ca scorul Apgar la 5 minute mai mic sau egal cu 5 poate fi asociat cu afectarea multiorganică ulterioară (afectare severă a cel puţin unui organ).

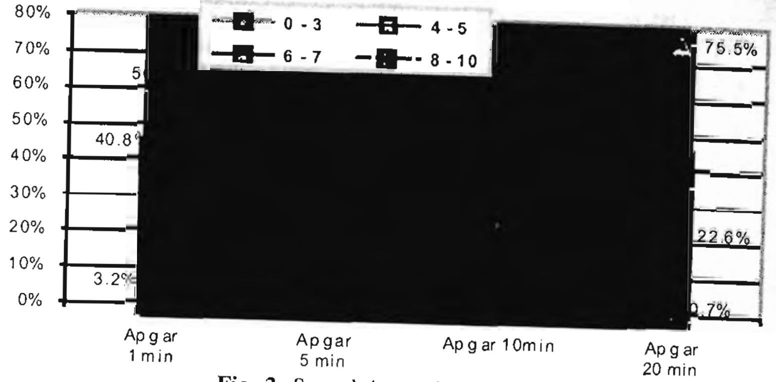


**Fig. 2.** Scorul Apgar în dinamică

**Scorul Apgar** la un minut a fost de 0-3 la 40,8% din nou-născuţii lotului de studiu, cu o scădere progresivă şi semnificativă a incidenţei la 5 minute (17,2%), 10 minute (3,8%), iar la 20 minute înregistrându-se o incidenţă a valorilor scorului Apgar de 0-3 de 1,3% (fig. 2).

**pH-ul din artera ombilicală** variază între 6,2-7,3 cu o valoare medie de 6,9. 50% din nou-născuţii lotului studiat au prezentat acidoză severă în sângele din cordon (pH sub 6,9) menţinându-se la 12 ore la 50% din nou-născuţi un pH mai mic de 7,2. După 24 ore, sub tratament, pH-ul se normalizează (fig. 4).

Este cunoscut faptul că există o asociere între acidoză, disfuncţia acută multiorganică şi anomalii ale dezvoltării neurologice pe termen lung. Acidoza asociată cu asfixia inhibă producţia de surfactant şi creşte rezistenţa vasculară pulmonară. Un pH mai mic de 7,15 reduce contractilitatea miocardului şi activitatea diafragmatică.(7)

Din studiul scorului Apgar şi acidemiei din cordon (pH<7) în lotul de studiu se remarcă 35% nou-născuţi cu asfixie perinatală formă severă (pH<7, Apgar 0-3) incidenţă ce se menţine şi pentru Apgar 4-6 (asfixie medie–35%). La nou-născuţii ce

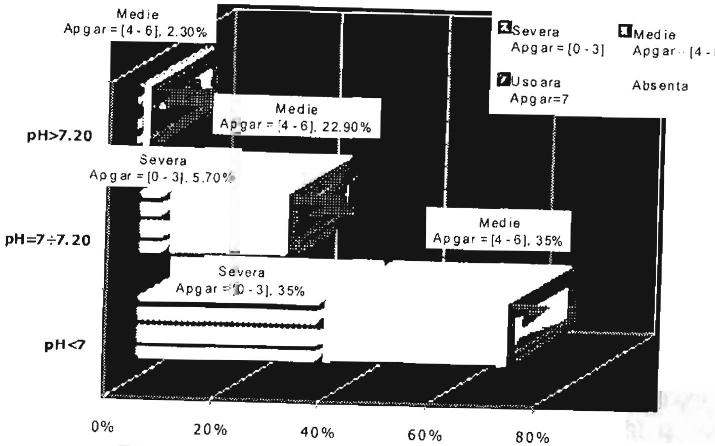


**Fig. 3.** Studiul pH vs. grade de asfixie(Apgar)

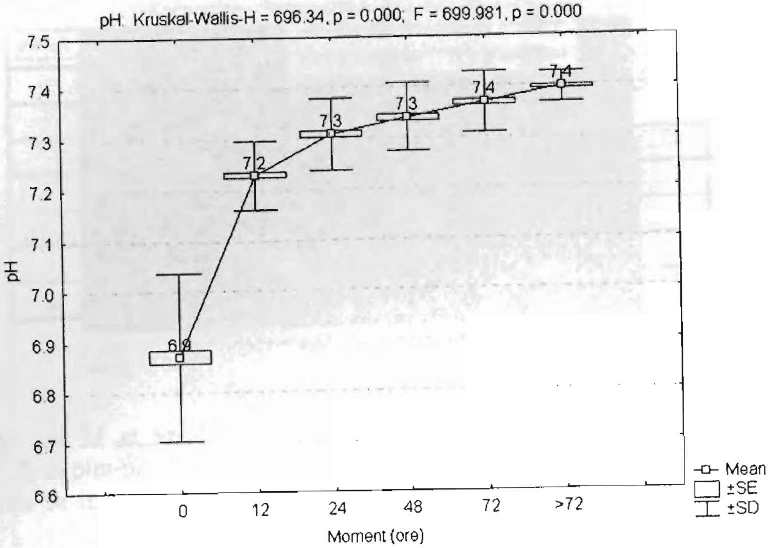


**Fig. 4.** Valorile medii ale pH-ului în dinamică

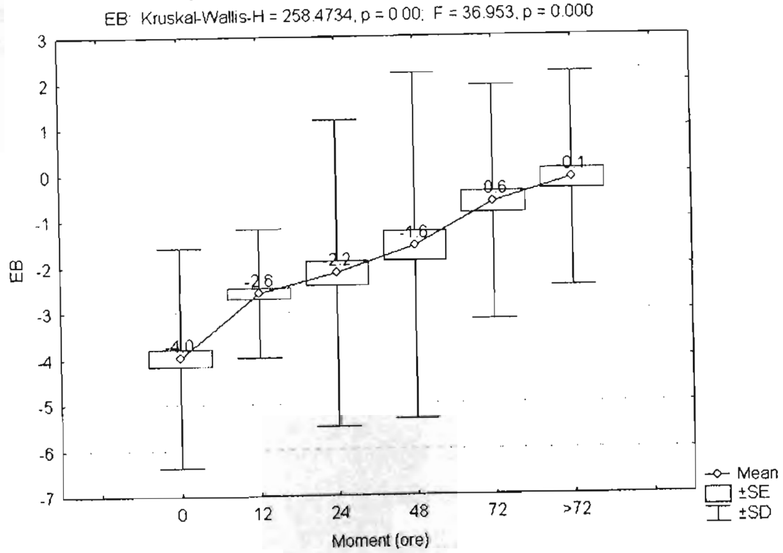


**Fig. 5.** Valorile medii ale EB în dinamică

prezintă un pH cu valori cuprinse în intervalul 7-7,20, incidența cazurilor cu Apgar 0-3 și 4-6 scade semnificativ ajungând la 5,7%, respectiv 22.9%. Aceste rezultate explică corelația semnificativă între acidemie și valorile scorului Apgar (fig. 3)

S-a studiat **excesul de bază (EB)** în sângele din cordon și în evoluție. Astfel s-au constatat valori ale EB cuprinse între -13,1 și 3,8, la 50% din nou-născuți se remarcă o normalizare după 72 ore (fig. 5). Hankins (4) a demonstrat într-un studiu pe un lot de 46 de nou-născuți cu asfixie perinatală, că 75% au prezentat valori ale excesului de baze>-12 mEq/L. Apgar-ul la 5 minute, excesul de baze și pH-ul au valoare predictivă apropiată asupra afectării multiorganice postasfixice. Acțiunea unor evenimente *intrapartum* poate fi urmată de o îmbunătățire relativă a condițiilor acute metabolice la naștere, dar aceste evenimente pot determina afectare multiorganică imediată (8, 9,10). Scorul Apgar și acidoza oferă informații clare cu privire la afectarea sistemică multiorganică postasfixică (10,11).

Bicarbonații în artera ombilicală prezintă valoarea medie de 18,2 mmol/L, 75% din nou-născuți prezentând valori sub 19 mmol/L a bicarbonatului, cu normalizare la 72 ore.

Studiul gazelor sangvine în cordonul ombilical și în evoluție a demonstrat următoarele aspecte: hipoxie în cordonul ombilical la 75% din nou-născuți, valorile $PaO_2$ în cordonul ombilical au fost cuprinse între 8 și 31 mmHg cu o medie de 14,9 mmHg. În evoluție sub oxigenoterapie $PaO_2$ crește

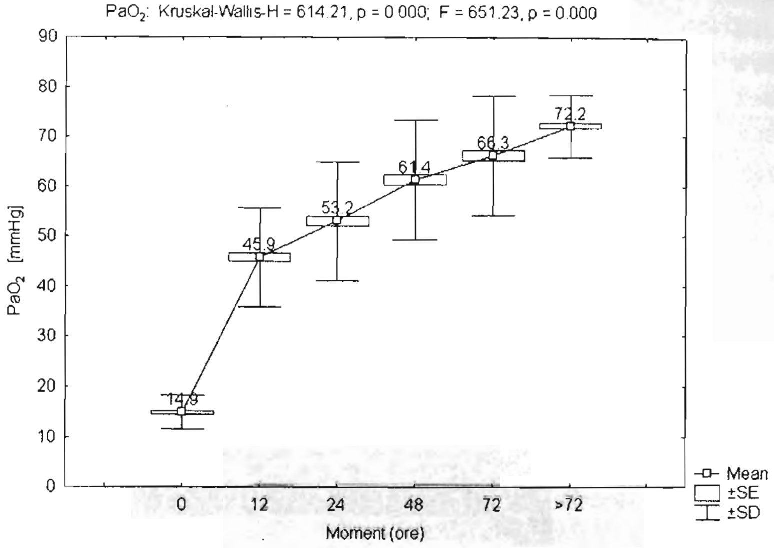


**Fig. 6.** Valorile medii ale $PaO_2$ în dinamică

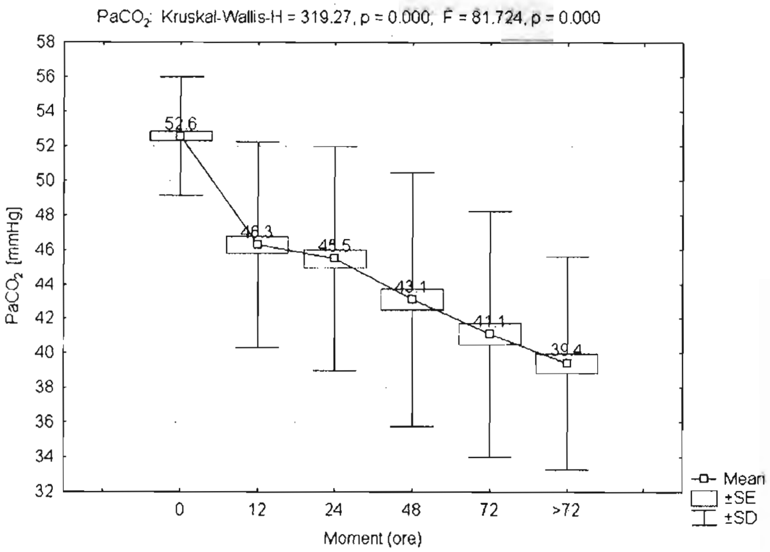


**Fig. 7.** Valorile medii ale $PaCO_2$ în dinamică

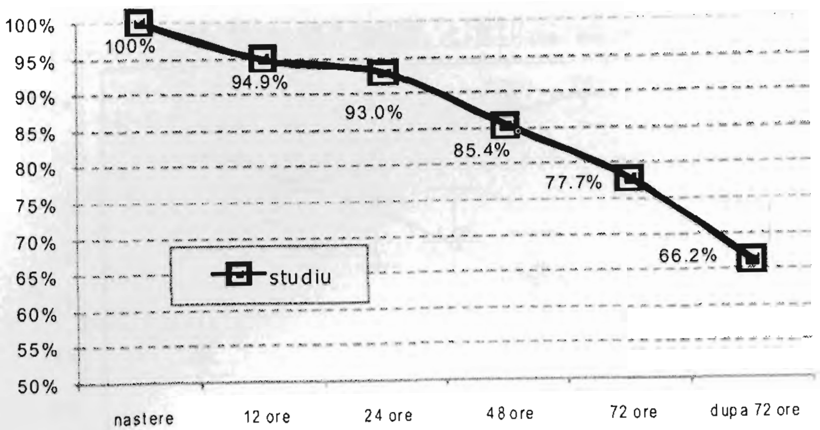


**Fig. 8.** Afectarea neurologică a nou-născuților

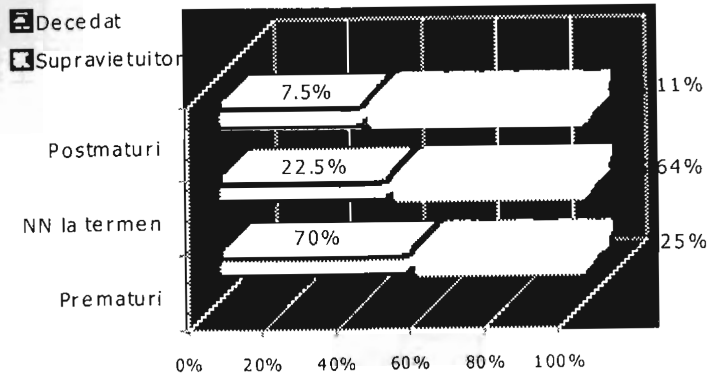


**Fig. 9.** Rata deceselor vs. VG

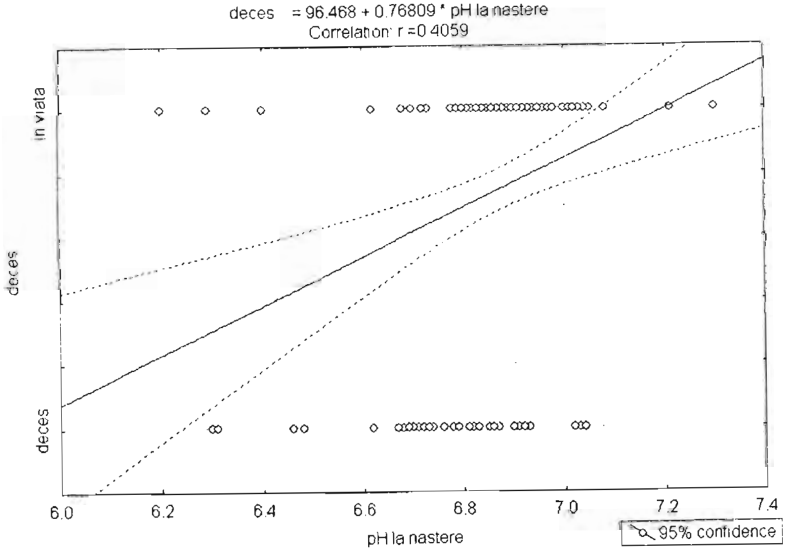


**Fig. 10.** Corelația valorilor pH-ului vs. deces

semnificativ ajungând la o medie de 53,2 mmHg la 24 ore (fig. 6)

Analiza valorilor $PaCO_2$ arată hipercarbie în sângele din cordon la 75% din nou-născuți, cu normalizare la 24 ore, în acest moment valoarea medie ajungând la o valoare de 45,5 mmHgfig. 7).

Debutul tulburărilor neurologice în lotul studiat a fost de 100% la naștere, cu o scădere lentă a incidenței, ajungând la un procent de 66,2% după 72 ore (fig. 8).

Evoluția în maternitate a fost spre deces la 25,5% din nou-născuți, cu o incidență mai mare la prematuri (70%) (fig. 9).

Corelația valorilor pH-ului din cordon cu rata de deces a nou-născuților în maternitate a indicat existența unei asocieri semnificative (r=0,4059, p=0,000004, 95% CI). Astfel nou-născuții decedați au prezentat valori mai mici de 6,9 a pH-ului din cordon (fig. 10).

## CONCLUZII

Incidența asfixiei în lotul de studiu a fost de 25% la nou-născuții cu vârsta de gestație sub 30 săptămâni, fenomen explicabil prin pierderea autoreglării vasculare la această categorie de nou-născuți.

Factorii de risc implicați în producerea asfixiei sunt reprezentați în primul rând de prematuritate 64,9% și operația cezariană 51,6%, posibil datorită patologiei materne.

Scorul Apgar reprezintă un criteriu subiectiv de definire a asfixiei, dar nou-născuții cu scor Apgar 0-3 după 5 minute de viață au un prognostic rezervat. Acidemia s-a corelat semnificativ cu scorul Apgar.

Acidoza în sângele din cordon, hipoxia și hipercarbia, alături de scorul Apgar pot fi markeri biologici ai evoluției neurologice a nou-născutului.

Rata de decese în lotul studiat a fost de 25,5% cu incidență mare la nou-născutul prematur, rată de decese ce s-a corelat cu pH-ul din cordonul ombilical.

Monitorizarea pH-ului din artera ombilicală și a gazelor sangvine, ca și elemente predictive în evoluția neurologică ulterioară justifică monitorizarea acestor parametri la toți nou-născuții cu risc.

## BIBLIOGRAFIE

1. *** American Academy of Pediatrics, Neonatal Resuscitation, 2000.
2. *** American Academy of Pediatrics: Relation between perinatal factors and neurological outcome. In: *Guidelines for Perinatal Care.* 3rd ed. Elk Grove Village, American Academy of Pediatrics; 1992, 221-234.
3. Wayenberg JL, Vermeylen D, Damis E. Définition de l'asphyxie à la naissance et incidence des complications neurologiques et systémiques chez le nouveau-né à terme. *Arch Pédiatrie* 1998; 5 : 1065-1071.
4. Hankins GDV, Sophia Koen, Gei AF et al. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 688-691.
5. Low JA. Relationship of asphyxia in the mature fetus to long-term neurologic function. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 82-90.
6. Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. *BMJ* 1988; 297: 24-27.
7. Beierholm EA, Grandham N et al. Effects of acid-base changes, hypoxia and catecholamines on ventricular performance. *Am J Physiol* 2003; 288: 1555-1561.
8. Robertson CM, Finer NN. Urmărirea pe termen lung a nou-născutului cu asfixie la naștere. *Clin Perinatol* 2003; 20 (2): 483-500.
9. Stamatin M.*Neonatologie.* Iași: Ed.Junimea, 2004
10. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspects. In: Volpe JJ editor. *Neurology of the Newborn.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, 314-369.
11. Stoicescu S. Suferința fetală. Manifestări neonatale. *Congresul Național de Obstetrică și Ginecologie,* București 2002.

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE***

**ARTICOLE ORIGINALE**

# EVALUAREA COMPLICAŢIILOR EXCESULUI PONDERAL LA COPILUL ŞI ADOLESCENTUL DE VÂRSTĂ ŞCOLARĂ

**Otilia Novac, Silvia Mătăsaru, Simona Tătaru, Doina Felea,**
**Adriana Cosmescu, Alina Andreea Chiosac**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Medicină de Familie

THE ASSESSMENT OF WEIGHT EXCESS COMPLICATIONS FOR CHILDREN AND SCHOOL TEENAGERS (Abstract): Due to the higher incidence of children obesity, in the last decade, the scientific community as well as mass media have increased their interest towards obesity and eating habits. Material and method: The study has been made on a number of 108 pediatric pacients with intercurrent affections that has been diagnosed with obesity or weight excess between 2005 and 2008. The evaluation of the pacients has been done with the use of anamnesis, full clinical examination and biochemical investigations. Results: The case repartition based on body mass index has revealed that 46,29% of the pacients have excess weight and 53,70% suffer from obesity. The biochemical alterations have shown the following: regarding the glucidic metabolism - 21 cases with impaired basal glycaemia, 5 cases with low glucose tolerance and 2 cases with diabetes mellitus type 1; regarding the lipidic metabolism - 39 cases with modifications of triglycerides, of cholesterol fractions or of both categories. Also, we found the X metabolic syndrome in 20 of the studied cases, hyperuricaemia in 13 cases, hepatic steatosis in 10 cases and arterial hypertension in 34 of the cases. Almost half of the interviewed subjects have accused different types of psycho-behaviour changes. Conclusions: From the investigated complications, the dislipidemic syndrome, arterial hypertension and glucidic metabolism disorders have had an important place and have completed the metabolic syndrome picture in an important number of cases. **Key words**: OBESITY, OBESITY COMPLICATIONS, X METABOLIC SYNDROME

Atenţia acordată obezităţii şi obiceiurilor alimentare în comunitatea ştiinţifică şi în mass-media a crescut în ultimul deceniu, o dată cu creşterea incidenţei obezităţii la copii.

Obezitatea pediatrică reprezintă o problemă medico-socio-culturală, mai ales în ţările dezvoltate. La ora actuală, ea este cea mai frecventă boală de nutriţie, tinzând să devină, astfel, una din principalele probleme de sănătate ale secolului XXI. Excesul ponderal este un fenomen foarte frecvent întâlnit la populaţiile cu dietă şi stil de viaţă occidental; determină afecţiuni care implică aproape orice specialitate medicală, are largă expunere în media şi constituie subiectul unor intense cercetări medicale, epidemiologice, sociologice şi psihologice.

Prevalenţa copiilor şi adolescenţilor cu indexul masei corporale (BMI - body mass index) mai mare de 95 s-a dublat în ultimele două decade (ajungând la 10,9%) şi există o creştere cu 50% a prevalenţei obezităţii la cei cu un BMI mai mare de percentila 85 (22% în SUA)(1).

Mai mult decât o simplă problemă estetică, importanţa ei rezultă din asocierea cu o multitudine de afecţiuni cronice, cum ar fi bolile metabolice, cardio-vasculare, anumite tipuri de neoplazii. Adolescentul obez ajuns la maturitate este mai expus riscului de moarte subită, hipertrofie cardiacă, gută sau steatoză hepatică (2). De asemenea, el asociază, ca şi adultul, nivele crescute ale LDL colesterolului, apolipoproteinei B şi scăderea HDL colesterolului şi apolipoproteinei A1 (3). Copiii aflaţi peste percentila 95 pentru greutate sunt de două ori mai expuşi la riscul de a dezvolta hipercolesterolemie şi HTA diastolică decât cei sub percentila 85, au un risc de 4,5 ori mai mare pentru HTA sistolică şi de 12,6 ori mai mare pentru hiperinsulinism (4). Obezitatea copilului pare să crească substanţial riscul pentru comorbidităţi indiferent dacă ea persistă sau nu şi în perioada adultă (5). În ceea ce priveşte sindromul X metabolic, prevalenţa se modifică o dată cu modificarea gradului de obezitate. Weiss şi colaboratorii au arătat că, în timp ce 30% dintre copiii cu obezitate moderată îndeplinesc condiţiile de încadrare în acest sindrom, la copiii cu obezitate mare el se întâlneşte la circa 50% din cazuri (6). De asemenea, unii autori au apreciat, folosind examinarea ultrasonografică, că un procent între 25 şi 50% dintre copiii şi adolescenţii aflaţi în programe de obezitate în Statele Unite şi în alte ţări suferă de steato-hepatită non-alcoolică (7).

## MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a cuprins 108 pacienţi obezi şi supraponderali din mediu urban şi rural care s-au prezentat la Ambulatorul de Pediatrie al Spitalului Sf. Spiridon Iaşi în perioada 2005-2008 pentru afecţiuni intercurente.

Evaluarea pacienţilor s-a făcut prin:

**I. Anamneză** - a cuprins întrebări vizând:

1. vârsta, sexul şi mediul de provenienţă al pacienţilor (rural, urban)
2. antecedente personale fiziologice: greutatea şi talia la naştere, tipul de alimentaţie primit în primele luni de viaţă (natural, artificial sau mixt)
3. antecedente personale patologice - s-a insistat pe afecţiunile care pot induce exces ponderal: boli genetice, metabolice, endocrine, dar şi pe acelea care pot asocia în evoluţie o tulburare de nutriţie prin recomandarea evitării efortului fizic, protecţie exagerată din partea părinţilor şi printr-o dietă hipercalorică
4. antecedente heredo-colaterale la rude de grad I-II (obezitate, diabet zaharat tip 2, sindrom dislipidemic, hipertensiune arterială esenţială, endocrinopatii)
5. statutul de copil unic, supraprotejat, excesele alimentare impuse de familie
6. posibile cauze psihologice care pot sta la baza unei tulburări de nutriţie: începerea şcolii, apariţia unui frate, separarea părinţilor, deces în familie
7. statusul socio-economic al familiei
8. vârsta de debut a obezităţii şi modul de evoluţie al acesteia
9. existenţa terenului atopic, tratamente urmate, în special cu medicamente care pot fi responsabile de exces ponderal (peritol, prednison, HIN, insulină, suplimente de vitamine şi minerale etc.)
10. posibile diete urmate, chestionar privind obiceiurile alimentare, tipul de activităţi desfăşurate în timpul liber

**II. Examen clinic complet** - inclusiv obţinerea greutăţii, a taliei, calcularea indicelui de masă corporală, măsurarea tensiunii arteriale (3 valori, la interval de 5 minute) şi a pulsului

**III. Investigaţii** - au cuprins:

1. Determinarea parametrilor biochimici (colesterol total, trigliceride, HDL colesterol, LDL colesterol, proteine totale, acid uric, glicemie, uree, creatinină, TGO, TGP, sideremia, calcemia, sumarul de urină)
2. Evaluarea toleranţei la efort
3. Investigaţii endocrinologice la copiii cu obezitate importantă nejustificată, fenotip particular sau comorbidităţi.

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

*1. Repartiţia pe sex şi mediul de provenienţă.* În cei 4 ani luaţi în studiu, din lotul de 108 de copii obezi şi supraponderali, 55(51%) au fost de sex feminin, 53 (49%) au fost de sex masculin; 84 (77,77%) au provenit din mediul urban şi 24 (22,23%) din rural.

S-a observat o reprezentare preponderentă a mediului urban faţă de cel rural, motivată în principal de faptul că lotul studiat este format din pacienţi care s-au adresat unui ambulator de specialitate din mediu urban, iar reprezentarea pe sexe a fost aproximativ egală.

*2. Repartiţia pe grupe de vârstă* a indicat următoarea distribuţie: 3-6 ani - 12 de cazuri - 11,11%, 7-10 ani - 31 de cazuri - 28,70%, 11-14 ani - 32 de cazuri - 29,62%, 15-18 ani - 33 de cazuri - 30,55%. Se constată astfel o creştere a numărului de cazuri în paralel cu vârsta.

*3. Raportându-ne la IMC,* s-a constatat că supraponderalii (cei aflaţi între percentilele 85 şi 95 pentru sex şi vârstă) au fost în număr de 50 de cazuri (46,29%), în timp ce obezii (cei aflaţi peste percentila 95 pentru sex şi vârstă) au însumat 58 de cazuri (53,70%).

*4. În funcţie de antecedentele heredo-colaterale:*

- Obezitate la rude de gradul I-II: 73 de cazuri - 67,59%
- HTA la rude de gradul I-II: 58 de cazuri - 53,70%
- Dislipidemie la rude de gradul I-II: 30 de cazuri - 27,77%
- DZ tip 2 la rude de gradul I-II: 24 cazuri - 22,22%
- Endocrinopatii la rude de gradul I-II: 6 cazuri - 5,55%.

5. Parametrii biologici urmăriţi în cadrul acestui lot au relevat următoarele modificări:

La nivelul **metabolismului glucidic**:

- **Normoglicemici**: 80 de cazuri
- **Glicemie bazală modificată**: 21 de cazuri
- **Scăderea toleranţei la glucoză**: 5 cazuri
- **Diabet zaharat tip 1**: 2 cazuri

Am inclus la normoglicemici acei copii care au avut glicemia a jeun< 100 mg/dL. Am decelat 26 de copii cu glicemia bazală între 100-126 mg/dL, dar numai în 5 cazuri părinţii şi-au dat acordul pentru efectuarea testului de toleranţă la glucoză orală, evidenţiindu-se astfel scăderea toleranţei la glucoză. Celelalte 21 de cazuri au fost etichetate ca glicemii bazale modificate, fiind necesar pe viitor şi în cazul lor testul de toleranţă la glucoză. De asemenea, am inclus în lot, pe baza excesului ponderal, doi copii cu diabet zaharat tip 1, ambii supraponderali.

La nivelul **metabolismului lipidic**:

Am luat în considerare următoarele valori considerate normale şi patologice pentru colesterolul total şi pentru LDL colesterol la copil şi adolescent (Micle): colesterol total ≤ 170 mg/dL → acceptabil, 170-199 mg/dL → moderat crescut, iar ≥ 200 mg/dL → crescut iar LDL colesterol ≤ 110 mg/dL → acceptabil, 110-120 mg/dL → moderat crescut, iar ≥ 130 mg/dL → crescut.

- **Valori crescute ale colesterolului total**: 29 de cazuri
- **Valori crescute ale LDL-colesterolului**: 25 de cazuri
- **Valori scăzute ale HDL-colesterolului** (< 40 mg/dL) : 21 de cazuri
- **Valori crescute ale trigliceridelor** (> 150 mg/dL): 3 cazuri
- **Tulburări ce interesează atât colesterolul cât şi trigliceridele**: 7 cazuri
- **Valori normale ale fracţiilor lipidice**: 69 de cazuri

**Sindromul X metabolic**: în literatură nu sunt criterii unitare de definire a acestui sindrom complex la copilul mic. De aceea, am folosit pentru orientare criteriile Cook (8): *1.* Perimetrul abdominal mai mare de percentila 90 pentru vârstă, sex şi etnie, *2.* Glicemie mai mare de 110 mg/dL, *3.* Tensiunea arterială mai mare de percentila 90 pentru vârstă şi înălţime, *4.* Trigliceride mai mari de 110 mg/dL, *5.* HDL colesterol mai mic de 40 mg/dL, *6.* LDL-colesterol > 100 mg/dL. Am decelat astfel 20 de copii (18,51%), care au avut valori crescute ale lipidelor serice, glicemii bazale modificate sau scăderea toleranţei la glucoză şi HTA.

**Hiperuricemia**: prin dozarea uricemiei am depistat 13 copii şi adolescenţi cu valori mai mari de 6 mg/dl ale acidului uric în plasmă (12,03%). În cazurile analizate hiperuricemia a fost o descoperire întâmplătoare, asimptomatică.

**Steato-hepatita non-alcoolică**: valorile aminotransferazelor au evidenţiat la 10 copii (9,52%) afectarea hepatică patentă. La aceştia s-au exclus alte cauze de hepatocitoliză (hepatita virală, toxică medicamentoasă, colestatică) şi examinarea ultrasonografică a pus în evidenţă o hiperreflectivitate hepatică difuză, iar în 4 cazuri moderată hepatomegalie.

**Creşterea valorilor tensiunii arteriale**: 34 de copii au înregistrat valori tensionale peste percentila 90 pentru vârstă şi înălţime. (23 au avut valori care s-au menţinut crescute la toate cele trei măsurători efectuate, iar 11 au avut valori care au scăzut de la o măsurătoare la alta până la valori normotensive, fiind etichetate ca HTA de halat alb). În toate cazurile a fost exclusă o cauză de HTA secundară prin investigaţii suplimentare.

**Complicaţii respiratorii**: nu au fost importante numeric (doar două cazuri), însă ele au îndeplinit toate criteriile de definire a sindromului Pickwick.

**Complicaţii endocrine**: în cursul acestui studiu am întâlnit un singur caz cu acest tip de patologie, diagnosticat cu boala ovarelor polichistice.

**Complicaţii de natură psihologică**: din totalul de 108 copii intervievaţi, 52 (48,14%) au declarat cel puţin unul din următoarele aspecte: labilitate emoţională, izolare socială, frustrare, insatisfacţie referitoare la propria persoană, sentimente de inferioritate, conflicte familiale, atitudine de negare a problemelor, refuzul de a accepta realitatea. Dintre aceştia, adolescenţii au avut o pondere semnificativă, însumând un număr de 34 de cazuri (31,48%).

## CONCLUZII

1. Obezitatea facilitează apariţia la vârsta copilăriei a unor patologii care erau considerate a fi doar apanajul vârstei adulte.
2. Complicaţiile sunt cu atât mai importante cu cât gradul obezităţii este mai mare.
3. Obezitatea are un impact psihologic important asupra copilului şi în mod deosebit asupra adolescentului, aproape o jumătate din subiecţii intervievaţi descriind tulburări de adaptare, de integrare socială, sentimente de vină, de inferioritate, cu repercusiuni asupra activităţii şcolare şi asupra vieţii de familie.
4. Dintre complicaţiile investigate au ocupat un loc important în lotul nostru sindromul dislipidemic, HTA şi tulburările metabolismului glucidic, conturând în 18,51% din cazuri tabloul sindromului metabolic. Nu am depistat în lotul examinat complicaţii cutanate, ortopedice sau alte complicaţii rare descrise în literatură.
5. Depistarea complicaţiilor obezităţii a avut o importantă valoare de conştientizare pentru mulţi părinţi, care au înţeles că excesul ponderal este o stare patologică, cu impact asupra dezvoltării copilului, asupra sănătăţii sale fizice şi psihice.

## BIBLIOGRAFIE

1. Popescu V. *Algoritm de diagnostic şi tratament în pediatrie*. vol. II. Bucureşti : Ed. Medicală Amaltea 2003, 648-663.
2. Ciofu EP, Ciofu C. Obezitatea. In : *Pediatria Tratat*. ed. 1. Bucureşti : 'Ed. Medicală, 2001, 126-130.
3. Popa I. *Obezitatea copilului şi ţesutul adipos*. Timişoara : Ed. Mirton, 2001, 244-280.
4. Hodges EA. A primer on early childhood obesity and parental influence. *Ped Nursing* 2003 ; 29 (1) : 25-33.
5. Kiess W, Galler A, Reich A. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obesity Rev* 2001 ; 2 (1) : 29.
6. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *NEJM* 2004 ; 350 : 2362-2374.
7. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003 ; 36 : 54-61.
8. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents : findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003 ; 157 : 821-827.

## NOUTĂŢI

### FORMULA DE EVALUARE A RISCULUI DE CRISTALIZARE PENTRU FORMAREA CALCULILOR DE CALCIU LA COPII

Patogenia urolitiazei calcice implică interacţiuni complexe între promotorii şi inhibitorii cristalizării. A fost stabilită o varietate de formule de risc care să aproximeze aceste interacţiuni în vederea evaluării clinice, iar studiul de faţă îşi propune să determine le utilitatea utilitatea ca predictor a formării de calculi. Studiul tip cohortă a cuprins 126 copii (63 băieţi şi 63 de fete), în vârstă de 6,7 - 18 ani (media de 14,1 ± 2,9 ani) cu urolitiază calcică (61 cu compoziţia chimică a calculului precizată pentru oxalat de calciu şi 65 copii cu suspiciune clinică pentru acest tip de lititază). Dintre aceştia, 36 copii au fost clasificaţi ca având recurenţă în formarea de calculi, restul de 90 având numai un singur episod. Valorile obţinute au fost comparate cu cele ale grupului de control similar ca vârstă şi gen, compus din 60 copii sănătoşi. Numărul indicilor de risc de cristalizare a fost calculat folosind rezultatele analizei obţinute pe urina de 24 ore, şi anume : raporturile Ca/Mg, Ca/Cit (calciu/citrat), (calciu x oxalat)(magneziu x citrat), (CaOx/MgCit), surasaturare relativă urinară cu CaOx, (RSCaOx), Indicele de activitatea produsului CaOx (APCaOx) şi indexul standardizat de activitate a produsului CaOx (APCaOx stand). Toţi indicii, cu excepţia APCaOx, sunt semnificativ mai mari la copiii care prezintă litiază, comparativ cu lotul martourmătorii indici : Ca/Mg, Ca/Cit, CaOx/MgCit, APCaOx şi APCaOx stand au avut valori semnificativ mai mari la copiii cu recurenţa în formarea de calculi faţă de cei cu episodul inaugural. Totuţi determinarea demarcaţiei precise între valorile patologice şi non-patologice deoarece este o variaţie considerabilă între valorile individuale. Pe baza acestor rezultate se poate concluziona, totuşi, că o calculare a majorităţii indicilor de risc poate juca un rol suplimentar în evaluarea copiilor cu urolitiază calcică (Sikora P, Zajączkowska M, Hoppe B, Assessment of crystallization risk formulas in pediatric calcium stone-formers. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 (10) : 1997-2003).

*Mihaela Munteanu*

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

**MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE**

**ARTICOLE ORIGINALE**

# STUDIU DE EVALUARE A CALITĂŢII VIEŢII LA COPILUL CU HEPATITĂ CRONICĂ

**Alice Nicoleta Azoicăi[1], Evelina Moraru[1], Doina Azoicăi[2]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic de Pediatrie "Sf. Maria"Iaşi
1. Clinica a II-a Pediatrie
2. Disciplina de Epidemiologie, RECIF - Unitatea de Epidemiologie Clinică Iaşi

QUALITY OF LIFE EVALUATION STUDY IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS (Abstract) : The evolution of chronic viral and non-viral hepatitis in children, and the response to therapy influence the quality of life and the outcome of these patients and tehir family. **Material and method** : This study analyzes the quality of life in children with chronic liver disease, using the records of 45 patients hospitalised in the Hepatology Department of „Sf. Maria" Hospital of Children in Iaşi. Data were customised using Kindle questionnaire, measuring the scores for quality of life in children and adolescents with chronic disease. Patients with chronic viral and autoimmune hepatitis hospitalised in the clinic were interrogated during three months (may-july 2008). All ethical aspects of clinical research were aproved and no child was harmed during the study. The questionnaire for children with chronic viral hepatitis, mostly with B virus, had a good aplicability, being simple and easy to respond. **Results** : The results showed a positive perception of the disease, probably because of the young age (under 17) and the fact that the liver disfunction was at low rates. The study of quality of life in children with chronic disease can be an efficient method for treatment efficiency evaluation. Key words : QUALITY OF LIFE, QUESTIONNAIRE, CHILDREN, ADOLESCENTS, VIRAL HEPATITIS, AUTOIMMUNE HEPATITIS

Deşi studiile epidemiologice continuă să furnizeze date şi informaţii care să ducă la o mai bună înţelegere a patogeniei bolii şi managementului pacienţilor cu hepatită cronică de diverse etiologii, există încă multe controverse privind relaţiile care se stabilesc între factorii de risc, evoluţia clinică, eficienţa terapeutică şi calitate a vieţii.

Studiul îşi propune să analizeze calitatea vieţii unui lot de pacienţi cu hepatită cronică, aflaţi în evidenţele Clinicii a II-a Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Sf. Maria" din Iaşi, prin evaluarea caracteristicilor fizice, emoţionale, familiale, şcolare şi sociale.

## MATERIAL ŞI METODĂ

S-a realizat evaluarea calităţii vieţii pentru un lot de 45 pacienţi cu hepatită cronică în cadrul unui studiu prospectiv de cohortă (intervalul mai-iulie 2008). S-au studiat particularităţile *fizice* (dureri, fatigabilitate), *emoţionale* (modalităţi de petrecere a timpului liber, singurătate, anxietate), *familiale* (relaţiile cu părinţii, conflictele familiale), *şcolare* (atitudine faţă de obligaţiile şcolare) şi *sociale* (activităţi cu prietenii, relaţionarea cu anturajul).

*Criteriile de includere* în lotul de studiu au fost : vârsta de 12-20 ani ; ambele sexe ; diagnosticul de hepatită cronică virală/ nonvirală; criteriul de boală cronică (cu cel puţin 4 spitalizări anterioare); criteriul terapeutic (a urmat sau urmează tratament specific/suportiv); să ştie să scrie şi să citească suficient de bine pentru a-şi exprima opţiunea de răspuns cea mai apropiată de situaţia proprie. *Criteriile de excludere* au fost reprezentate de: intervalul mai mic de 6 luni de la data diagnosticului de hepatită cronică; comorbidităţi (infecţii virale/bacteriene, handicap fizic/psihic, neoplazii, afecţiuni chirurgicale etc.); tratamentul cronic cu droguri care distorsionează percepţia asupra sinelui şi a mediului înconjurător; pacienţii incluşi în alte studii.

Între metodele utilizate pentru *culegerea, gestionarea şi analiza* factorilor studiaţi, a fost inclus chestionarul Kindle, formulat iniţial de Bullinger et al. (1994), ulterior fiind revăzut şi finalizat de către Ravens-Sieberer şi Bullinger (1998). Structura scalei include 24 de itemi, grupaţi în 6 categorii (câte 4 întrebări privitoare la starea fizică, respectiv cea psiho-emoţională, subiectivă, familială, socială şi şcolară). Timpul necesar completării chestionarului este în medie 10 minute (în funcţie de vârstă şi gradul de şcolarizare). Ulterior, răspunsurile au fost cuantificate prin scor şi comparate cu valorile de referinţă pentru grupurile de vârstă şi sex existente în tabele (valorile de referinţă ale scorurilor atribuite răspunsurilor înregistrate, scor: 10 = niciodată, scor 20 = rar, scor 30 = câteodată, scor 40 = des, scor 50 = tot timpul). Subiecţii au fost înregistraţi pe baza numelui, prenumelui, vârstei şi sexului, respectându-se condiţiile de confidenţialitate.

Aplicarea chestionarului a fost realizată pe durata a 3 luni şi a fost însoţită de completarea unei fişe pentru copiii diagnosticaţi cu hepatită cronică virală sau autoimună, ulterior răspunsurile fiind introduse într-o bază de date (1,2).

Pentru evitarea unor *implicaţii etice*, s-a garantat anonimatul celor incluşi în studiu, iar copiii şi aparţinătorii acestora au fost informaţi cu privire la metoda cercetării la care vor lua parte şi şi-au exprimat consimţământul, fiind eliminaţi pacienţii care au refuzat includerea în studiu. Pacienţii nu au fost supuşi nici unui risc pe parcursul studiului, aceştia nefiind investigaţi suplimentar şi urmând terapia obişnuită. De asemenea, nu s-a condiţionat participarea la studiu şi nu au fost induse anumite răspunsuri, completarea chestionarelor fiind o activitate individuală.

## REZULTATE

1. Caracteristicile demografice ale lotului studiat. Lotul studiat a cuprins 45 de pacienţi, cu vârste cuprinse între 9 şi 20 de ani, cei mai mulţi încadrându-se în grupa 9-17 ani. Repartiţia în funcţie de sex a relevat o frecvenţă de 48,9% pentru sexul feminin şi 51,1% masculin. Majoritatea copiilor proveneau din mediul familial (82,2%) şi doar 17,8% erau instituţionalizaţi. Nivelul educaţional a cuprins pacienţi în gimnaziu (37,8%) şi liceu (62,2%).

Din punctul de vedere clinic, s-a remarcat predominanţa diagnosticului de hepatită cronică cu virus B (32 cazuri), hepatita virală C (10 cazuri), hepatita autoimună (3 cazuri). Ca tratament antiviral, interferonul alfa a fost indicat pentru 68,9% pacienţi, iar lamivudina în 31,1 din cazuri.

TABELUL I

**Frecvenţa scorurilor obţinute pentru item-urile domeniului I**

| *Item* | Niciodată/rar (%) | Des/tot timpul (%) | Frecvenţa cea mai mare | |
|---|---|---|---|---|
| | | | % | scor |
| 1. M-am simţit rău | 24,4 | 4,4 | 42,2 | 20 |
| 2. Am avut dureri | 42,2% | 8,9 | 42,2 | 10 |
| 3. Am fost obosit/ă | 22,2 | 2,2 | 33,3 | 30 |
| 4. M-am simţit plin/ă de energie | 15,6 | 20,0 | 37,8 | 30 |

2. Scorurile înregistrate prin aplicarea chestionarului de calitate a vieţii. Pentru fiecare chestionar întrebările au fost organizate pe domenii care au totalizat un scor ce a permis încadrarea pacientului într-o anumită categorie.

*Domeniu I - Starea de sănătate (percepţia personală).* În 66,7% din cazuri, răspunsurile au relevat o percepţie a unei stări bune de sănătate, atât prin cuantificarea stării de bine, cât şi a gradului de oboseală, a nivelului de energie, a durerii resimţite de bolnav (tab. I).

*Domeniu II - Starea de spirit (percepţia personală).* În acest domeniu, răspunsurile predominante (37,8%) au relevat o percepţie a unei relativ bune stări de sănătate prin modalităţile de petrecere a timpului liber, a stărilor de anxietate, de nesiguranţă, de singurătate (tab. II).

*Domeniu III - Părerea asupra propriei persoane.* Pacienţii incluşi în studiu au avut o părere bună asupra propriei persoane, cu răspunsuri cuantificate la 53,3 % (*sunt mândru de mine, am fost cel mai bun, am fost mulţumit de mine, am avut idei bune*) (tab. III).

*Domeniul IV - Relaţia cu familia.* Răspunsurile cele mai frecvente (37,8%) au conturat o legătură strânsă cu familia, cu părinţii, element important în cuantificarea calităţii vieţii la aceşti pacienţi (tab. IV).

*Domeniul V - Relaţia cu prietenii şi anturajul.* Integrarea socială a copiilor şi adolescenţilor cu boli cronice a fost reprezentată de relaţia cu prietenii, cu acceptarea în anturaj, în proporţie de 46,7% (tab. V).

*Domeniul VI - Despre şcoală şi obligaţiile şcolare.* Răspunsurile frecvente relevă o percepţie a unei bune stări de sănătate, reflectată în rezultatele relativ bune la învăţătură şi prin atitudinea faţă de şcoală, teme,

TABELUL II

**Frecvenţa scorurilor obţinute pentru item-urile domeniului II**

| *Item* | Niciodată/rar (%) | Des/tot timpul (%) | Frecvenţa cea mai mare | |
|---|---|---|---|---|
| | | | % | scor |
| 1. M-am distrat, am râs | 6,7 | 20,0 | 37,8 | 40 |
| 2. Am fost plictisit/ă | 11,1 | 2,2 | 42,2 | 30 |
| 3. M-am simţit singur/ă | 46,7 | 2,2 | 46,7 | 10 |
| 4. Am fost speriat/ă, nesigur/ă | 53,3 | 2,2 | 53,3 | 10 |

TABELUL III

**Frecvenţa scorurilor obţinute pentru item-urile domeniului III**

| *Item* | Niciodată/rar (%) | Des/tot timpul (%) | Frecvenţa cea mai mare | |
|---|---|---|---|---|
| | | | % | scor |
| 1. Am fost mândru/ă de mine | 2,2 | 17,8 | 53,3 | 30 |
| 2. Am fost cel/cea mai bun/ă | 2,2 | 6,7 | 57,8 | 30 |
| 3. Am fost mulţumit/ă de mine | 2,2 | 20,0 | 40,0 | 40 |
| 4. Am avut multe idei bune | 6,7 | 20,0 | 46,7 | 30 |

TABELUL IV

**Frecvenţa scorurilor obţinute pentru item-urile domeniului IV**

| *Item* | Niciodată/rar (%) | Des/tot timpul (%) | Frecvenţa cea mai mare | |
|---|---|---|---|---|
| | | | % | scor |
| 1. M-am înţeles bine cu părinţii | 20,0 | 37,8 | 37,8 | 50 |
| 2. M-am simţit bine în familie | 20,0 | 42,2 | 42,2 | 50 |
| 3. Au fost neînţelegeri în familie | 40,0 | 2,2 | 42,2 | 20 |
| 4. M-am simţit îngrădit de părinţi | 33,3 | 11,1 | 33,3 | 10 |

TABELUL V

**Frecvenţa scorurilor obţinute pentru item-urile domeniului V**

| *Item* | Niciodată/rar (%) | Des/tot timpul (%) | Frecvenţa cea mai mare | |
|---|---|---|---|---|
| | | | % | scor |
| 1. Am avut activităţi cu prietenii | 6,7 | 13,3 | 46,7 | 40 |
| 2. M-am distrat de minune cu prietenii | 8,9 | 35,6 | 35,6 | 50 |
| 3. M-am înţeles bine cu ei | 4,4 | 71,1 | 71,1 | 50 |
| 4. M-am simţit diferit faţă de ei | 55,6 | 2,2 | 55,6 | 10 |

TABELUL VI

**Frecvenţa scorurilor obţinute pentru item-urile domeniului VI**

| *Item* | Niciodată/rar (%) | Des/tot timpul (%) | Frecvenţa cea mai mare | |
|---|---|---|---|---|
| | | | % | scor |
| 1. Temele mi s-au părut uşoare | 8,9 | 20,0 | 44,4 | 30 |
| 2. A fost interesant la ore | 2,2 | 22,2 | 37,8 | 30 |
| 3. Mi-am făcut griji privind viitorul meu | 15,6 | 28,9 | 28,9 | 50 |
| 4. M-am temut că voi lua note mici | 26,7 | 4,4 | 37,8 | 20 |

TABELUL VII

**Frecvenţa scorurilor obţinute pentru item-urile domeniului VII**

| *Item* | Niciodată/rar (%) | Des/tot timpul (%) | Frecvenţa cea mai mare | |
|---|---|---|---|---|
| | | | % | scor |
| 1, M-am temut că boala mea se va agrava | 11,1 | 13,3 | 37,8 | 30 |
| 2, M-am gândit mult la boala mea | 15,6 | 31,1 | 31,1 | 50 |
| 3, Boala mea nu m-a deranjat prea mult | 26,7 | 6,7 | 31,1 | 20 |
| 4, Părinţii m-au tratat ca pe un copil mic datorită bolii mele | 31,1 | 13,3 | 31,1 | 10 |
| 5, Nu am vrut să ştie nimeni despre boala mea | 31,1 | 11,1 | 31,1 | 10 |
| 6, Am lipsit de la scoală din cauza bolii mele | 20,0 | 13,3 | 28,9 | 30 |

note (tab. VI).

*Domeniul VII - Percepţia asupra noţiunii de boală cronică.* Cu toate că noţiunea de boală cronică este privită cu un optimism relativ (probabil datorită vârstei), pacienţii conştientizează importanţa problemei, sunt preocupaţi de evoluţia bolii, de eventualele complicaţii care pot să survină pe parcurs (tab. VII).

## DISCUŢII

Hepatitele virale cronice reprezintă o cauză principală de inducere a cirozei hepatice şi carcinomului hepatocelular. Infecţia cu virusul hepatitei B (VHB) evoluează endemic, prevalenţa acesteia fiind semnificativ diferită în funcţie de zona geografică, în România, aceasta este de aproximativ 7%. (5,6,7).

La nivel mondial, prevalenţa purtătorilor de markeri pentru VHB este mai mare de 8% în zonele cu prevalenţă înaltă; 2-8%, moderată; <2%, scăzută (3). În zonele cu prevalenţă înaltă, nou născutul are risc mare de infecţie prin transmitere verticală de la mama purtătoare, în timpul naşterii sau imediat după aceea. În zonele cu prevalenţă intermediară, copiii sunt expuşi transmiterii orizontale, de la persoane infectate, prin injecţii, manevre medicale sângerânde, transfuzii, pentru ca în zonele cu prevalenţă redusă, transmiterea pe cale sexuală să predomine la adolescenţii şi adulţii tineri (4).

Prevalenţa surselor cu virusul hepatitei C (VHC) este greu de apreciat şi, în general, este subestimată, dar grupurile cu risc sunt aceleaşi ca la VHB. În ultimii ani, se constată o creştere a incidenţei HVC acute, cu risc de transmitere verticală de la mama contaminată, la copil. Virusul hepatitei virale D (VHD), are modalităţi de transmitere comune cu cele ale VHB, iar aproximativ 5% dintre purtătorii de AgHBs sunt surse şi pentru VHD (3).

Manifestările extrahepatice ale HV au un impact major asupra calităţii vieţii şi necesită reconsiderarea opţiunilor terapeutice, în concordanţă cu efectele asupra stării fizice şi psihice a pacientului (5,9). Pacienţii trataţi cu interferon alfa sau lamivudină înregistrează reacţii adverse, uneori dificil de tolerat, şi riscul asocierii unor manifestări extrahepatice (10,11). Studiile clinice din ultimii ani au avut ca scop determinarea calităţii vieţii în legătură cu boala de bază, atât din punctul de vedere al copilului bolnav, cât şi din perspectiva părinţilor sau a aparţinătorilor acestora.

Rezultatele au demonstrat faptul că suferinţa hepatică cronică la copil poate afecta calitatea vieţii, la care se asociază şi costurile mari, pe care familia nu le poate asigura, precum şi faptul că mulţi pacienţi sunt obligaţi să abandoneze tratamentul, datorită unor efecte secundare pe care nu le tolerează sau apariţiei unor manifestări autoimune induse iatrogen.

Toate aceste date evidenţiază necesitatea unor strategii în cadrul unor programe de management pentru hepatita cronică la copil (12,13,14,15).

## CONCLUZII

Chestionarul pentru evaluarea calităţii vieţii copiilor cu hepatite cronice cu etiologie, cel mai adesea, virală (VHB) a avut o bună aplicare prin metodologia simplă şi variabilitatea profilului investigat. Atât datorită vârstei (<17 ani) cât şi prin faptul că formele de boală nu au fost de gravitate crescută, la majoritatea domeniilor a rezultat o percepţie pozitivă în raport cu starea de sănătate. Chiar dacă frecvenţa spitalizărilor a fost crescută, percepţia copiilor privind starea lor de sănătate a fost bună deoarece majoritatea proveneau din mediul familial, deci cu un suport financiar şi moral optim.

Inserţia normală, în colectivitate şi familie, specifică vârstei, creează premisele pentru această categorie de bolnavi de a suporta favorabil evoluţia bolii şi programele terapeutice, pe termen lung.

Evaluarea stării de sănătate la copiii cu afecţiuni cronice prin studiul calităţii vieţii constituie un criteriu valoros şi pentru aprecierea eficienţei tratamentului.

## BIBLIOGRAFIE

1. Băicuş C. *Medicina bazată pe dovezi : Cum înţelegem studiile.* Bucureşti : Ed. Medicală, 2007.
2. Azoicăi D, Boiculese L, Pisică-Donose G. *Noţiuni de metodologie epidemiologică şi statistică medicală.* Iaşi : Ed. EditDan, 2001.
3. Moraru E. *Hepatita cronică la copil.* Iaşi : Ed. Polirom, 1999.
4. Ciofu E, Ciofu C. *Esenţialul în pediatrie.* Bucureşti : Ed. Medicală Amaltea, 1998.
5. Fadda P, La Civita L, Zigneno AL et al. Hepatitis C virus infection and arthritis. *Reumatismo* 2002 ; 54 : 316-23.

6. Nydegger A, Srivastava A, Wake M et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C aquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 41 (1), 98-104.
7. Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child* 2001 ; 84 (3) : 205-11.
8. Arslani N, Buyukgebizi B, Ozturki Y, Azayz A. Depression and anxiety in chronic hepatitis B : effect of hepatitis B infection on psychological state in childhood. *Turkish J Pediatr* 2003 ; 45 : 26-28.
9. Iorio R, Pensati P, Botta S et al. Side effects of alpha-interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis. *J Pediatr Infect Dis* 1997 ; 16 (10) : 984-990.
10. Akobeng AK, Davidson S. Quality of life of patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 30 (2) : 224-226.
11. Pojoga C, Dumitraşcu D, Pascu O, Grigorescu M, Radu C, Damian D. Impaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 16 (1) : 27-31.
12. Davidson S M, Mieli-Vergani G, Kelly DA, Sira J. Perinatal hepatitis C virus infection : diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 781-785.
13. Baker R, Dee D, Baker S. Response to Pegylated Interferon alpha-2b and Ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2001 ; 41 (1) : 111-114.
14. Akobeng AK. Quality of life of patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 30 (2) : 224-226.
15. Fried M, Shiffman M, Reddy R et al. Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 975-982.

## NOUTĂŢI

### CONSTITUENŢI BIOACTIVI DIN *HELIANTHUS TUBEROSUS*

*Helianthus tuberosus* L. (*Asteraceae*), plantă perenă cunoscută sub denumirile de anghinare de Ierusalim sau topinambur, este o specie originară din Ohio şi Mississippi. Tuberculii plantei sunt utilizaţi în alimentaţie dar şi ca materie primă în industria băuturilor alcoolice datorită conţinutului ridicat în inulină, un fructozan uşor hidrolizabil. În medicina tradiţională a fost utilizată în tratamentul diabetului şi reumatismului. Studii fitochimice au evidenţiat principalii constituenţi chimici ai plantei : cumarine, acizi graşi polinesaturaţi, derivaţi poliacetilenici, sescviterpene. Pentru extractele obţinute din părţile aeriene au fost evidenţiate proprietăţi antibacteriene şi antifungice. Din frunzele plantei a fost izolată heliangina – o lactonă sescviterpenică de tip germacran care a inhibat *in vitro* proliferarea celulelor de carcinom ascitic Ehrlich. În încercarea de a identifica noi constituenţi bioactivi din *Helianthus tuberosus* L., Pan et al. au izolat nouă compuşi : trei diterpene de tip entkauran, o diterpenă de tip entnorlabdan, două lactone sescviterpenice de tip germacran, un derivat lignanic, un derivat norisoprenoidic şi un derivat de benzaldehidă. Pentru toţi constituenţii izolaţi au fost evaluate citotoxicitatea faţă de linia celulară de carcinom mamar MCF-7, precum şi influenţa asupra capacităţii de apărare a organismului vegetal faţă de agenţii fitopatogeni. În acest scop s-a analizat modul în care compuşii izolaţi influenţează sinteza de izoflavone în cotiledoanele seminţelor de soia în prezenţa şi în absenţa unui fitopatogen – glucanul din peretele celular al ciupercii *Phytophthora sojae* ; izoflavonele sunt sintetizate ca răspuns la atacul agentului fitopatogen. Lactonele sescviterpenice de tip germacran au acţionat citotoxic faţă de linia celulară de carcinom mamar MCF-7 în timp ce derivatul izoprenoidic a potenţat reacţia de apărare a organismului vegetal indusă de agentul fitopatogen (Pan L, Sinden MR, Kennedy AH et al. Bioactive constituents of *Helianthus tuberosus* (Jerusalem artichoke). *Phytochemistry Letters* 2009 ; 2 : 15-18).

*Anca Miron*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2009 – vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE***

**ARTICOLE ORIGINALE**

# COMORBIDITĂŢI LA PACIENŢII CU PSORIAZIS INTERNAŢI ÎN CLINICA DERMATOLOGICĂ IAŞI ÎN PERIOADA 2004-2008

**Laura Gheucă Solovăstru[1], D. Vâţă[1], Adelina Hărăţ Batog[2], Oana Siriac[3],**
**Alina Alupoaiei[3], Diana Diaconu[1]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Dermatologie
2. Cabinet Medical Lauderma Iaşi
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi
3. Clinica Dermatologică

COMORBIDITIES IN PSORIATIC PATIENTS OF IAŞI DERMATOLOGICAL CLINIC FROM 2004 TO 2008 (Abstract) : Psoriasis is a chronic inflammatory disease of the skin, relatively frequent in the population. Recent studies have shown that psoriasis can have a great impact on quality of life, even in patients with limited disease. Although the cause of this disease remains unknown, research suggests that psoriasis is a complex disease caused by the interaction of many genes, the immune system and environmental factors. In principle, any disease can coexist with psoriasis. **Material and method** : We conducted a retrospectiv study based on observation files of hospitalized patients with psoriasis admitted in the Dermatology Clinic Iaşi during January 2004 - December 2008. **Results** : Current data suggests that smoking and obesity increase the risk of developing psoriasis. Psoriasis may be an independent risk factor for developing diabetes, atherosclerosis and myocardial infarction. Therefore the patients with psoriasis die 3-4 years earlier than the rest of the population. Patients should be advised to stop excessive alcohol consumption and smoking. **Conclusion** : Further studies are needed to clarify the link between severity of skin lesions, treatments and the evolution of associated diseases. **Keywords** : PSORIASIS, COMORBIDITIES

Psoriazisul este o afecţiune inflamatorie cronică a pielii, relativ frecventă în populaţie. Studii recente au demonstrat că psoriazisul poate avea un impact deosebit asupra calităţii vieţii, chiar la pacienţii cu boală limitată. Deşi cauza acestei boli rămâne necunoscută, cercetările sugerează că psoriazisul este o afecţiune complexă, determinată de interacţiunea dintre numeroase gene, sistemul imun şi factori de mediu.

În principiu, orice boală poate coexista cu psoriazisul. Boli cu o legătură patogenică probabilă cu psoriazisul sunt artrita psoriazică, sindromul Reiter, pustuloza palmo-plantară, dermatoza pustuloasă subcornoasă, boala Crohn şi colita ulcerativă, fiind relativ simplu de explicat relaţia patogenică dintre ele.

La mulţi pacienţi cu psoriazis s-a raportat o asociere a bolii cu dermatoze buloase autoimune. Întotdeauna psoriazisul este cel care a precedat bolile autoimune buloase. Cel mai frecvent s-a raportat asocierea cu pemfigoidul bulos. Deoarece psoriazisul apărea întâi, s-a căutat o legătură între tratamentele antipsoriatice (UVB, PUVA, gudroane, cignolin etc.) şi debutul pemfigoidului bulos. Bulele pot apărea pe leziuni de psoriazis sau pe tegumentul aparent integru (1). Tratamentul pemfigoidului bulos este problematic în aceste cazuri deoarece în psoriazis se încearcă evitarea corticoterapiei. Înainte de a recurge la corticoterapie generală, trebuie abordată terapia cu methotrexat, ciclosporină, micofenolat de mofetil sau acitretin.

De asemenea, bulele din pemfigusul foliaceu se pot confunda cu leziunile din psoriazisul pustulos, diagnosticul diferenţial clinic fiind suficient de dificil, implicarea scalpului existând în ambele afecţiuni. Biopsia cutanată şi imunofluorescenţa permit diferenţierea psoriazisului de dermatozele buloase autoimune.

Dintre bolile dermatologice frecvente, candidoza şi urticaria au fost raportate mai frecvent la pacienţii cu psoriazis (2) faţă de populaţia generală.

Pacienţii cu psoriazis prezintă un risc crescut de a dezvolta malignităţi, în special cancere cutanate (3). Riscul este cu atât mai mare cu cât boala este mai extinsă şi mai severă având probabil legătură cu terapiile sistemice şi fototerapia. Nu există dovezi convingătoare că psoriazisul în sine este asociat cu o incidenţă crescută a cancerului.

Relaţia dintre alcoolism şi psoriazis este posibilă în primul rând datorită impactului psihologic al psoriazisului asupra pacientului. Alcoolicii au de obicei psoriazis extensiv, cu inflamaţie accentuată. De asemenea, alcoolul în exces determină rezistenţă la tratament şi complianţă terapeutică scăzută (4).

Obezitatea, creşterea consumului de alcool şi a incidenţei fumatului au fost asociate cu psoriazisul. Într-un studiu realizat în Rochester (5), femeile nou diagnosticate cu psoriazis erau fumătoare în proporţie mai mare decât cele din populaţia generală, comparativ cu bărbaţii, a căror proporţie de fumători era comparabilă cu grupurile de control. Asocierea cea mai importantă este însă între fumat şi formele de psoriazis pustulos, mai ales pustuloza palmo-plantară, boală observată cel mai frecvent în rândul femeilor.

Un raport recent (4) arată că fumatul pare a avea un rol în debutul psoriazisului, în timp ce obezitatea pare a fi o consecinţă a acestuia. Dieta şi obezitatea pot totuşi contribui la dezvoltarea şi la severitatea psoriazisului. În medie, pacienţii cu psoriazis au o greutate corporală cu 15% mai mare decât idealul. Riscul de psoriazis creşte odată cu creşterea indicelui de masă corporală (IMC) şi scade odată cu consumul de morcovi, tomate şi fructe proaspete, comparativ cu subiecţi de control care au alte afecţiuni cutanate. După eliminarea influenţei statusului socio-economic, a consumului de alcool şi a fumatului, asocierea dintre psoriazis şi IMC crescut rămâne semnificativă (2).

Consumul crescut de alcool este recunoscut drept o modalitate de răspuns la stres. Relaţia dintre alcoolism şi psoriazis este posibilă în primul rând datorită impactului psihologic al psoriazisului asupra pacientului. Există şi studii care arată că alcoolul ar putea avea un rol în exacerbarea unui psoriazis preexistent dar că nu poate fi incriminat în declanşarea *de novo* a bolii. Efectul pare să fie mai puternic la bărbaţi decât la femei. Alcoolicii au de obicei psoriazis extensiv, cu inflamaţie accentuată. De asemeni, alcoolul în exces determină rezistenţă la tratament şi complianţă terapeutică scăzută. În schimb, au fost raportate şi remisiuni în caz de abstinenţă (5).

Vitiligo se întâlneşte mai frecvent la pacienţii cu psoriazis decât la populaţia generală (6). Psoriazisul a fost mai des întâlnit la pacienţii cu anumite sindroame metabolice, inclusiv gută (7), una din explicaţii fiind aceea că guta apare datorită terapiei sistemice antipsoriatice (8).

Hipocalcemia a fost asociată cu forme severe şi pustuloase de psoriazis, la fel ca şi tiroidectomia (9).

Incidenţa psoriazisului în rândul persoanelor infectate HIV este aceeaşi ca în populaţia generală 1-3%. Debutul brusc al psoriazisului împreună cu prezenţa factorilor de risc specifici necesită testarea pacienţilor pentru HIV. Dacă boala apare la cei deja infectaţi HIV, este recomandată verificarea numărului de limfocite T CD4+ şi a încărcăturii virale şi iniţierea terapiei HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*).

La pacienţii HIV-pozitivi, indiferent de severitatea psoriazisului (boală uşoară sau severă, localizată sau generalizată) există o tendinţă particulară a acestuia de a fi rezistent la terapiile topice obişnuite. Există de asemenea o tendinţă crescută de a dezvolta psoriazis inversat, asemănător clinic cu dermatita seboreică, precum şi afectare acrală palmo-plantară, cu plăci hiperkeratozice sau pustule. În ultimul caz, dacă există şi poliartrită asimetrică concomitentă, pacienţii sunt diagnosticaţi cu artrită psoriazică sau cu sindrom Reiter. Incidenţa sindromului Reiter la HIV-pozitivi este de 0,5-10%, 75% dintre aceştia fiind HLA-B27-pozitivi (10).

## MATERIAL ŞI METODĂ

Am efectuat un studiu retrospectiv al foilor de observaţie a pacienţilor cu psoriazis internaţi în Clinica Dermatologică Iaşi, în perioada ianuarie 2004 - decembrie 2008. Diagnosticul de psoriazis a fost stabilit în principal pe baza aspectului clinic, majoritatea cazurilor având însă şi confirmarea anatomopatologică a bolii din biopsiile cutanate efectuate.

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

În perioada studiată 2004-2008 în Clinica Dermatologică Iaşi au fost internaţi 360 pacienţi cu psoriazis, în medie 72 pe an. Pe parcursul celor 5 ani internările pacienţilor cu psoriazis au reprezentat 3,5% din totalul internărilor. Aproximativ 2/3 din cazuri au fost reprezentate de bărbaţi cu psoriazis (61,9%). 9% din pacienţii cu psoriazis au fost copii.

Din totalul de 360 pacienţi cu psoriazis internaţi în Clinica Dermatologică Iaşi majoritatea au prezentat psoriazis vulgar (67%), fiind urmat de psoriazis pustulos palmoplantar (10%) şi psoriazisul artropatic (8%). Au fost internate 22 cazuri de psoriazis inversat, 24 cazuri de psoriazis gutat şi doar 6 (2%) pacienţi cu psoriazis eritrodermic (tab. I).

Atât psoriazisul familial cât şi forma sporadică pot să debuteze la orice vârstă. În lotul studiat cele mai multe cazuri au fost diagnosticate la adulţi din grupele de vârstă 40-49, 50-59, 60-69. Deşi literatura de specialitate sugerează un vârf de incidenţă la adultul tânăr (30-40 ani) probabil situaţia economico-financiară, stresul şi calitatea vieţii extind aria la grupele de vârstă mature (fig. 1).

Din tabelul II observăm procentul crescut de pacienţi cu psoriazis care declară un consum crescut de alcool, în 2004 chiar 28.9% din pacienţii internaţi declarându-se consumatori zilnici. Relaţia dintre alcoo-

TABELUL I

**Distribuţia anuală a pacienţilor cu psoriazis internaţi în clinică în perioada 2004-2008**

| Forme clinice | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Psoriazis vulgar | 65 | 54 | 27 | 39 | 55 | 240 |
| Psoriazis artopatic | 9 | 6 | 2 | 9 | 5 | 31 |
| Psoriazis palmo-plantar | 3 | 10 | 5 | 9 | 10 | 37 |
| Psoriazis inversat | 4 | 2 | 3 | 8 | 5 | 22 |
| Psoriazis gutat | 5 | 8 | 2 | 2 | 7 | 24 |
| Psoriazis eritrodermic | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 6 |
| **Nr. pacienţi internaţi cu psoriazis** | **87** | **81** | **40** | **69** | **83** | **360** |
| Nr. total pacienţi internaţi | 2300 | 2050 | 2125 | 1908 | 1859 | 10242 |

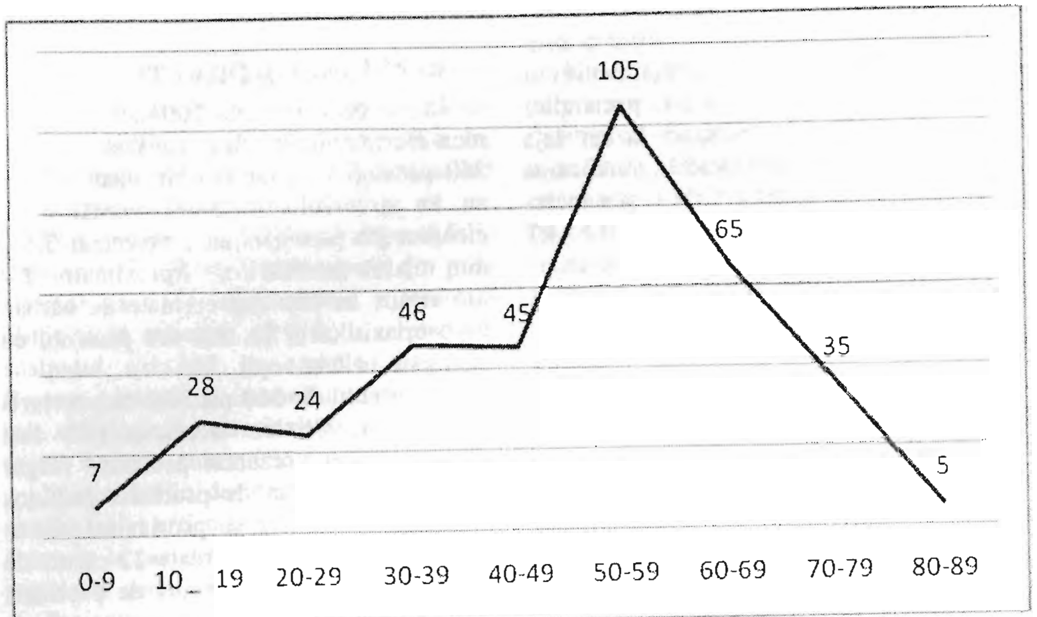


**Fig. 1.** Distribuţia pacienţilor cu psoriazis pe grupe de vârstă

TABELUL II

**Comorbidităţi la pacienţii cu psoriazis**

| | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Alcoolism** | 24 (28,9%) | 19 (23,45%) | 3 (7,5%) | 8 (11,59%) | 22 (26,5%) |
| **Fumat** | 46 (55,4%) | 37 (45,67%) | 18 (45%) | 19 (27,53%) | 29 (34,9%) |
| **HTA** | 16 (19,27%) | 11 (13,58%) | 6 (15%) | 17 (24,63%) | 20 (24%) |
| **Afecţiuni cardiovasculare** | 6 (7,22%) | 6 (7,4%) | 7 (17,5%) | 7 (10,14%) | 11 (13,25%) |
| **Diabet zaharat tip 2** | 7 (8,43%) | 7 (8,64%) | 3 (7,5%) | 8 (11,59%) | 4 (4,81%) |
| **Hepatite** | 8 (9,6%) | 10 (12%) | 2 (5%) | 1 (1,44%) | 5 (6%) |
| **Neoplazii** | 1 (1,2%) | 1 (1,2%) | 0 | 0 | 1 (1,2%) |
| **Afecţiuni psihiatrice** | 5 (6%) | 2 (2,4%) | 3 (7,5%) | 3 (4,34%) | 6 (7,22%) |

lism şi psoriazis este posibilă în primul rând datorită impactului psihologic al psoriazisului asupra pacientului. Se ştie faptul că alcoolul ar putea avea un rol în exacerbarea unui psoriazis preexistent, dar şi este recunoscut ca modalitate de răspuns la stress. Cu certitudine că nu toţi pacienţii au fost sinceri când au declarat cantitatea de băuturi alcoolice consumate zilnic deci este posibil ca procentul real să fie mai mare.

Procentul mare de fumători dintre pacienţii cu psoriazis internaţi in Clinica Dermatologică Iaşi în perioada 2004-2008 relevă implicarea acestui factor de risc în declanşarea sau agravarea leziunilor de psoriazis. Educaţia pentru sănătate, conştientizarea gradului de implicare a fumatului în evoluţia bolii sunt elemente definitorii în ameliorarea psoriazisului sau în menţinerea perioadelor de remisiune. Scăderea progresivă a procentului de fumători de la 55.4% în 2004 la 34.9% în 2008 este îmbucurătoare şi arată că pacienţii încep să conştientizeze riscurile la care se expun fumând.

Numeroase cercetări epidemiologice au confirmat că pacienţii cu psoriazis au un risc crescut de a dezvolta boli cardiovasculare (infarct, angină, ateroscleroză, boli vasculare periferice, accidente vasculare cerebrale) (11,12,13,14). Având în vedere faptul că majoritatea pacienţilor aveau peste 50 de ani, este greu de demonstrat că afecţiunile cardiovasculare de care suferă aceşti pacienţi se datorează psoriazisului. Procentul de pacienţi cu comorbidităţi cardiovasculare este similar celui obţinut de Gelfand et al. (15). În lotul studiat 19,4 % din pacienţi au prezentat HTA şi 10% aveau alte afecţiuni cardiovasculare.

Ideea că psoriazisul este privit ca un factor de risc pentru pacienţii cu diabet zaharat este tot mai des vehiculată dar asocierea dintre cele doua afecţiuni a fost semnificativă statistic doar la pacienţii peste 45 de ani. Ar fi extrem de util şi ne propunem într-un studiu ulterior să aflăm gradul de implicare al topicelor cortizonice folosite pentru terapia cronică în psoriazis şi inducerea diabetului zaharat.

Afecţiunile hepatice în lotul studiat au reprezentat 7,2% din cazuri. Manifestările clinice au fost de tip hepatită cronică 5,1%, ciroză hepatică 2,3%, hepatosteatoză 1,7% etc. Neoplazii descoperite în cursul internărilor au fost foarte rare, procentul fiind similar cu cel înregistrat în populaţia generală.

Prezenţa a numeroase afecţiuni psihiatrice la pacienţii cu psoriazis a fost menţionată frecvent în literatură deoarece psoriazisul poate deveni o afecţiune traumatizantă atât pentru bolnavi cât şi pentru cei din anturajul acestora datorită consecinţelor pe care acestea le au asupra imaginii de sine şi a respectului faţă de propria persoană (16) .

## CONCLUZII

Psoriazisul se poate asocia cu orice boală. Datele actuale sugerează că fumatul şi obezitatea cresc riscul de a dezvolta psoriazis. Psoriazisul poate reprezenta un factor de risc independent pentru a dezvolta diabet, ateroscleroză şi în final infarct miocardic. De aceea s-a concluzionat că pacienţii cu psoriazis decedează cu 3-4 ani mai repede decât restul populaţiei. Studii suplimentare sunt necesare pentru a clarifica legătura dintre severitatea leziunilor cutanate, tratamentele urmate şi evoluţia bolilor asociate. Cunoscând afecţiunile ce se pot asocia psoriazisului, putem surprinde particularităţile fiecărui pacient. Se va evita astfel aplicarea unei terapii standard şi vom promova abordarea unei atitudini terapeutice multidisciplinare cu posibilitatea modularii schemelor terapeutice în funcţie de necesităţile fiecărui pacient.

## BIBLIOGRAFIE

1. Kirtschig G, Chow ET, Venning VA, Wojnarowska FT. Acquired subepidermal bullous diseases associated with psoriasis : a clinical, immunopathological and immunogenetic study. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 738-745.
2. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 32 : 982-986.
3. Margolis D, Bilker W, Hennessy S et al. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 778-783.
4. Bolognia J, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2nd ed. New York : Mosby Inc., 2007.
5. Burns DA, Breathnach SM, Cocs N, Griffihs CE. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Wiley-Blackwell, 2004.
6. Menter A, Boyd AS, Silverman AK. Guttate psoriasis and vitiligo : anatomic cohabitation. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 698-700.
7. Bosmansky K, Trnavsky K. Psoriasis and gout : report of four cases. *Clin Rheumatol* 1983 ; 2 : 423-426.

8. Martin JH, Gordon M, Wallace R. Methotrexate in psoriasis : precipitation of gout. *Arch Dermatol* 1967 ; 96 : 431-433.
9. Vickers HR, Sneddon IB. Psoriasis and hypoparathyroidism. *Br J Dermatol* 1963 ; 75 : 419-421.
10. Duvic M, Johnson TM, Rapini RP et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol.* 1987 ; 123 : 1622-1632.
11. Mallbris L, Granath F, Hamsten A et al. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006 ; 54 : 614-621.
12. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A et al. Psoriasis : a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007 ; 156 : 271-276.
13. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1685-1695.
14. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis : a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007 ; 156 : 271-276.
15. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006 ; 296 : 1735-1741.
16. Gheucă Solovăstru L, Diaconu D, Harat-Batog A, Vâţă D, Ioan B. Consideraţii etice în psoriazis. *Revista Română de Bioetică* 2008 ; 6 (3) : 64-74.

## NOUTĂŢI

### DEPLASAREA CUSPIZILOR ÎN FUNCŢIE DE TEHNICILE ŞI SISTEMELE ADEZIVE APLICATE ÎN RESTAURĂRILE DENTARE CU MATERIALE PLASTICE

Contracţia de polimerizare a răşinilor compozite determină două tipuri de efecte secundare : eşec adeziv al restaurării sau tensiune în pereţii cavităţii. Perfecţionarea sistemelor adezive a scăzut riscul apariţiei primului tip de defect imediat după restaurare, în schimb a crescut frecvenţa celui de de al doilea, mai puţin cunoscut de practicieni. Consecinţa clinică cea mai frecventă şi neplăcută este durerea post-operatorie pe un dinte anterior asimptomatic. În scopul eliminării riscului unor astfel de complicaţii, au fost propuse tehnici complexe de aplicare a adezivului ca şi diverse sisteme adezive. În acest studiu au fost evaluate tehnicile de adeziune totală, adeziune selectivă, utilizarea unui compozit cu vâscozitatea scăzută ca amortizor de tensiune iar sistemele adezive testate au cuprins două produse cu gravare acidă şi trei produse autogravante. Pentru toate sistemele adezive testate, aplicarea tehnicii de adeziune selectivă s-a soldat cu valori mai mici ale deplasărilor cuspidiene. Aceste date susţin ipoteza conform căreia tehnicile de restaurare care asigură un factor C (raportul dintre suprafaţa de adeziune şi suprafaţa liberă a materialului) redus, permit diminuarea tensiunii din pereţii cavităţii în timpul polimerizării răşinii. Totuşi adeziunea selectivă nu a împiedicat complet deplasarea cuspidiană. Utilizarea unui compozit cu modul de elasticitate scăzut, considerată ca o soluţie pentru amortizarea tensiunii dezvoltate în timpul polimerizării materialului, nu a determinat reduceri semnificative ale deplasării cuspidiene. Numeroşi factori care acţionează după efectuarea restaurării de tipul expansiunii higroscopice a răşinii, hidratării dentinei, deformării materialului sau chiar fracturării substructurii dentare nu compensează această deformare în restaurările mari. Se pare că singura soluţie pentru contracararea eşecului adeziv şi tensionării pereţilor cavităţii, constă în realizarea unor răşini composite cu o contracţie de polimerizare mult redusă (Campos E A, Andrade MF, Porto-Neto S T, et al. Cuspal movement related to different bonding techniques using etch-and-rinse and self-etch adhesive systems. *Eur J Dent* 2009 ; 3 : 213-218).

*Gianina Iovan*

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

# CONSIDERATIONS ASSOCIATED WITH COMPUTER FORENSIC FACIAL RECONSTRUCTIONS
## THE LIMITS OF SOFT TISSUES' THICKNESS DETERMINATION

**Raluca Ozana Chistol[1], Cristina Furnică[2], M. Moraru[2]**
"St. Spiridon" County Emergency Hospital Iaşi
1. Radiology Clinic
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
2. Department of Anatomy

CONSIDERATIONS ASSOCIATED WITH COMPUTER FORENSIC FACIAL RECONSTRUCTIONS : THE LIMITS OF SOFT TISSUES' THICKNESS DETERMINATION (Abstract) : Revolutionary progresses in computer technology are of great use during forensic investigations in terms of facial identification based on reconstructions. **Aim** : The purpose of the current study is to evaluate the use and limits of facial reconstruction by considering soft tissues' thickness determination. **Material and method** : The authors investigated the limits of three methods used for soft tissues' thickness determination on a sample group consisting of 9 cadavers, 30 ultrasound investigations and 27 cranial X-rays. The measurements were performed at standard anthropological landmarks following methods previously described in literature. **Results** : Measurement values for each soft tissue landmark overlapped between sexes, females having greater soft tissue thickness at two sites : infraorbital and supraorbital notches. US measurements demonstrate a much larger dependence of the soft tissue thickness according to different body posture and imply compressing soft tissues with the transducer. X-rays determinations revealed more accurate values than US, but are nocive to the subjects and can only be performed in standard radiographic positions. For cadavers, different postmortem stages and supine position generated inadequate results. **Conclusion** : In order to increase the degree of accuracy of craniofacial approximation it is necessary to obtain a validated data set specific for the Romanian population. This will allow a better determination of facial measurements opening new perspectives in understanding the relation between physical properties and facial soft tissue. **Key words** : FACIAL RECONSTRUCTION, IDENTIFICATION, SOFT TISSUES, LANDMARKS, MEASUREMENT METHODS

Facial reconstruction is a process with multiple applications in forensic medicine, plastic surgery, maxillofacial surgery and anthropology. Despite its importance, facial reconstruction has limitations that make it imprecise and prevent it from being used as a solitary mean of identification. Both 2D and 3D reconstructions are based on known data from soft tissues analysis which is sometimes subjective by age, race and body mass index and has to be estimated by the forensic artist, radiologist or computer operator. Computer assisted 3D approximation is able to produce several faces for a single skull and this alters the effort to recreate an accurate antemortem appearance (1,2).

### AIM

The purpose of the study is to evaluate the use and limits of facial reconstruction

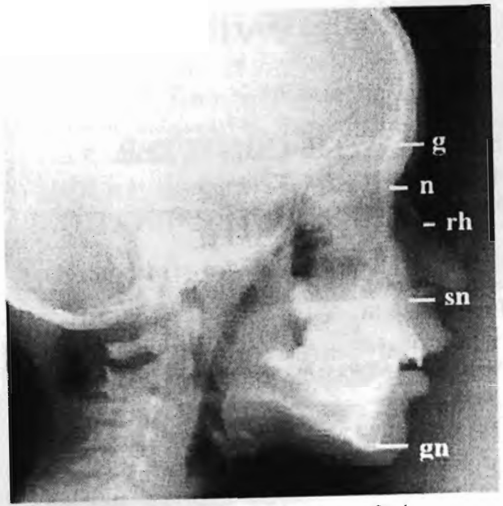


**Fig. 1.** Craniofacial X-ray : soft tissue thickness measurement

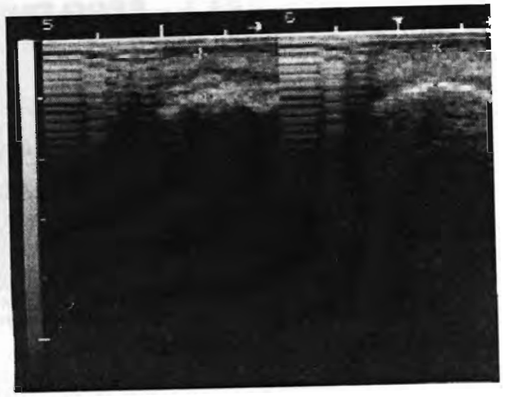


**Fig. 2.** Ultrasound : soft tissue thickness measurement at nasion

using soft tissues depth determination, to compare the results obtained on a group consisting of 9 cadavers, 30 US investigations and 27 cranial X-rays and to point out the limits of the applied methods. While an exhaustive effort was made to find the most accurate and reputable sources available in this field, it is possible that new information is available that was not available for this paper. The current study was also limited by the accessibility to a larger number of investigated cadavers and a correct data base with facial measurements in the large Romanian population.

## MATERIALS AND METHODS

*Cadavers :* there were analyzed through the puncture method 9 normal weight adult cadavers, 6 fresh and 3 embalmed for more than one year. No cadaver showed signs of deformity affecting the soft tissues of the face. Soft tissue depth was measured at a total of 9 points (standard anthropological landmarks) of the head, 5 points on the median plane and 4 points bilateral (glabella, nasion, rhinion, subnasale, gnation, supraorbital notch, infraorbital notch). Soft tissue depth was measured following the methods of Kollmann and Buchly. A painted needle was inserted into the soft tissue landmark, removed and the clean portion was measured using a caliper (3).

*Craniofacial X-rays* were taken in lateral and postero-anterior views from 27 normal weight patients (BMI 20-25) that underwent medical procedures that required craniofacial X-rays. X-rays were acquired with a Philips DuoDiagnost unit with a 75 cm film-to-tube distance and a 10% magnification on 18/24 cm films by using a X-ray energy that allowed us to trace soft tissues contour and measure the distance between skin and bone. The distance between bony and soft tissues was measured for glabella, nasion, rhinion, subnasale, gnation (fig. 1) (4). These points were perpendicular to the Frankfort Horizontal plane or perpendicular to the bony surface. The postero-anterior view images at gonion were measured parallel to the line between the highest points of the left and right ear rods (5,6).

For *ultrasound* determinations was used a A-mode ultrasound scanner and a 10 Mhz transducer. There were arbitrary recruited 30 normal weight volunteers (BMI 20-25) that agreed to participate in the current study (7). There were used the same landmarks as for cadavers, based on their presence in former ultrasound studies but also on the ability to locate them in a standardized way on the face (fig. 2). Measurements were performed three times on each landmark, both in orthostatic and supine position. General descriptive statistics were performed for measured landmarks and the differences between mean values for males and females and between methods were compared using two-sample t-test and ANOVA. All the data were analyzed using Statistica 6.0 package. The level of statistical significance was set at 0,05. The means and standard deviations were compared with other studies.

TABLE I

**Soft tissue thickness measurements**

**Males**

| | Cadavers | | X-ray | | US orthostatic | | US supine | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** |
| Glabella | 6.3 | 0.9 | 5.2 | 0.6 | 5.2 | 0.6 | 5.2 | 0.6 |
| Nasion | 6.8 | 1.1 | 6.5 | 1.3 | 6.3 | 1.2 | 6.3 | 1.2 |
| Rhinion | 3.3 | 1.2 | 3.4 | 0.8 | 3.2 | 0.7 | 3.2 | 0.7 |
| Subnasale | 9.3 | 2.1 | 9.8 | 1.9 | 9.6 | 1.8 | 9.4 | 1.7 |
| Gnation | 9.8 | 2.5 | 10.1 | 2 | 10.6 | 1.6 | 10.4 | 1.7 |
| Supraorbital notch | 4.5 | 1.1 | - | - | 5.1 | 0.7 | 5.1 | 0.7 |
| Infraorbital notch | 9.1 | 2.1 | - | - | 9.5 | 1.9 | 9.3 | 1.8 |

TABLE II

**Soft tissue thickness measurements**

**Females**

| | Cadavers | | X-ray | | US orthostatic | | US supine | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** | **Mean** | **SD** |
| Glabella | 5.1 | 0.8 | 4.9 | 0.8 | 4.7 | 0.6 | 4.7 | 0.6 |
| Nasion | 5.9 | 1 | 6.3 | 0.9 | 6.1 | 0.8 | 6.1 | 0.8 |
| Rhinion | 2.6 | 0.9 | 2.5 | 0.6 | 2.7 | 0.5 | 2.7 | 0.5 |
| Subnasale | 7.6 | 1.9 | 8.4 | 1.2 | 8.2 | 1.6 | 8.1 | 1.7 |
| Gnation | 9.5 | 2.1 | 10.3 | 1.4 | 10.1 | 1.6 | 10 | 1.5 |
| Supraorbital notch | 4.8 | 1.1 | - | - | 5.2 | 0.7 | 5.2 | 0.7 |
| Infraorbital notch | 9.2 | 2.5 | - | - | 9.8 | 2.7 | 9.6 | 2.8 |

## RESULTS

The measurements are presented in millimeters and they provide soft tissue depths. The specimens were further subdivided according to sex and the measurement method (tab. I). Females had greater soft tissue depths at 2 measurement sites, infraorbital and supraorbital notches (II). This demonstrates that facial tissue deep is clearly sexually dimorphic. Generally, females htab. ave smaller skulls and smaller muscular attachments than males. This fact suggests that sex specific means previously reported in the literature can be combined, so the sample size would be increased. US measurements demonstrate a much larger dependence of the soft tissue thickness according to the different body posture. In supine position the overall results were lower in subnasale, gnation and infraorbital notch for both sexes. This could be due to the flattening of soft tissues in supine position. The X-rays determinations revealed more higher and accurate values than US measurements that imply compressing the soft tissue with the transducer. X-rays measurements can be performed only for a limited number of points. For cadavers, standard deviation had higher values due to the reduced number of specimens and to the different postmortem stages that generate inadequate results. The position of the cadaver has been noted to affect the results : the supine position can lead to misalignment between the landmarks of the face and the actual landmarks of the skull. The position itself can deform the soft tissue that makes the cadavers unreliable in approximation for tissue depth information. The correlation between facial soft tissue thickness and age was also observed, mostly at forehead region, nose region, eyes and cheek region. The negative correlation with increasing age was observed at mouth zone. These differences were probably more influenced by body constitution than age.

## DISCUSSION

For correct facial reconstruction of the human skull it is necessary to know the average facial soft tissue thickness at specific sites of the face. This requires establishing a database of soft tissue thickness related to age, sex and ethnicity. To overcome the limitations of direct soft tissue thickness measurements there were used radiographic and ultrasound measurements.

Individuals that share a common ethnic origin, body mass index, and age have similar facial soft tissue depth and correct data is crucial to a successful approximation of the deceased's face (7).

Although there is a lack of soft tissue's studies for Romanian population, there are cephalometric standards that may be used in facial reconstruction. To be considered accurate, the technical error margin must be of less than 1 mm. The puncture method can only be used on cadavers, and is limited by the availability of cadavers of the age and ethnicity needed for a certain study. The data collected is questionable, measuring the soft tissue being imprecise due to the hardness of the deceased's skin, water content and posture (3). X-Ray cephalometry is problematic because of radiation exposure to study volunteers (5, 6). Ultrasound method is cost effective, two dimensional and time consuming. It also requires also requires gel between the subject and the ultrasound transducer that might affect the measurements (7). From anatomical point of view there is a significant complexity of the soft tissues overlying the skull and to be able to predict them accurately and precisely is a challenge. Much of the soft tissue of the face is not directly associated with the skull making its prediction troublesome. Facial muscles are an important feature to predict because they make up a relatively large portion of the facial soft tissue bulk and they are heavily correlated to the skull. Some craniofacial muscles have no attachment to the skull but rather originate and insert into the soft tissue alone (e.g., *risorious*, and *orbicularis oris*). From 30 individual muscles contributing to the surface anatomy of the face only *temporalis* and *masseter* have well demarcated origins and insertions on the skull and we are not aware of any correlations of these attachment sites with specific muscle body shapes. Many of the reconstruction methods are subjective and have been blindly followed for years. Some of them display large errors in determining mouth width, eyeball projection, ear height, nose projection and superciliare position. Until these days no agreement exists upon the number of chosen landmarks, name of the landmarks, their correct position and a standard set of landmarks does not exist (4). Only five landmarks located along the midline of the face are common to all of the studies : the glabella, the nasion, the chin-lip groove, the pogonion, and the gnathion. Leaving the choice of landmarks and the interpretation of landmark placement up to the person performing the reconstruction introduces subjectivity (1).

## CONCLUSIONS

The methods for reconstruction have a basis in both anatomy and art. Facial reconstruction assumes that an individual's facial appearance is influenced by the shape of the skull, the soft tissue depth, and the extraneous facial features like ears, lips, nose and eyes. In order to increase the degree of accuracy of craniofacial approximation it is necessary to have a validated data set with an increased number of landmarks specific for the Romanian population. Not only will this allow a better determination of facial measurements but it will also open new perspectives in understanding the relation between the physical properties of the subject and his facial soft tissue. A correct soft tissue envelope with individual variations will never be accurately determined using average tissue depth data no matter the used method. The provided data may be used in creating a database regarding the soft tissue deepness in Romanians that could be used in facial reconstruction.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank all the live subjects who attended for measurement.

## REFERENCES

1. Utsuno H, Kageyama T, Deguchi T. Facial soft tissue thickness in skeletal type I Japanese children. *Forensic Sci Int* 2007 ; 172 : 137-143.
2. Utsuno H, Kageyama T, Deguchi T. Facial soft tissue thickness in Japanese female children. *Forensic Sci Int* 2005 ; 152 : 101-107.
3. Domaracki M, Stephan CN : Facial soft tissue thicknesses in Australian adult cadavers. *J Forensic Sci* 2006 ; 51(1) : 5-10.
4. Wilkinson C. Computerized forensic facial reconstruction. *Forensic Sci, Med & Pathol* 2005 ; 3 : 173-177.
5. Borkan GA, Hults DE, Cardarelli J, Burrows BA. Comparison of ultrasound and skinfold measurements in assessment of subcutaneous and total fatness. *Am J Physical Anthropol* 1982 ; 58 : 307-313.
6. Brown RE, Kelliher TP, Tu PH, Turner WD. A survey of tissue-depth landmarks for facial approximation. *Forensic Sci Communications* 2004 ; 6 : 1-29.
7. De Greef S, Claes P, Vandermeulen D, Mollemans W, Suetens P, Willems G. Large-scale in-vivo caucasian facial soft tissue thickness database for craniofacial reconstruction. *Forensic Sci Int* 2006 ; 159S : S126-S146.

---

**NOUTĂȚI**

### HIPOTERMIA IN TRATAMENTUL ENCEFALOPATIEI PERINATALE DE CAUZA HIPOXIC-ISCHEMICĂ

Encefalopatia hipoxic-ischemică perinatală este asociată cu o rată crescută de mortalitate si morbiditate în întreaga lume. Studii experimentale au arătat că reducerea moderată a temperaturii corpului după asfixie scade gradul lezării cerebrale. Este incert dacă utilizarea hipotermiei moderate timp de 72 ore imbunătățește prognosticul dezvoltării neurologice la nou-născuții cu encefalopatie hipoxic-ischemică perinatală. Studiul realizat de Azzopardi DV *et al* asupra a 325 nou-născuti cu asfixie perinatală a demonstrat reducerea riscului de apariție a paraliziei cerebrale și imbunătățirea dezvoltării mentale și psihomotorii la supraviețuitori, dar fără o reducere semnificativă a ratei mortalității (Azzopardi DV, Strohm B, Edwards D et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *NEJM* 2009 ; 361 : 1349-1358).

*Teodora Vremerea*

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3

# INFECTIVE ENDOCARDITIS - A FORGOTTEN CAUSE FOR HEART INSUFFICIENCY IN ELDERLY. CASE REPORT

**Ş. Ardeleanu, Ioana Dana Alexa, O. Prisadă, G. Ungureanu**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica IV Medicală
Spitalul Clinic "Dr. C.I.Parhon" Iaşi

INFECTIVE ENDOCARDITIS - A FORGOTTEN CAUSE FOR HEART INSUFFICIENCY IN ELDERLY. CASE REPORT (Abstract): Right heart infective endocarditis in an elderly patient with no previous known risk factors is a very rare situation (even if subacute infective endocarditis has the same chance of occurrence at either a young person, or an elderly patient). We present the case of a 75-years old patient, with no previous cardiac history, addressed to our clinic with nonspecific septic symptoms associated with an edematous syndrome. The patient was treated for right heart valve infective endocarditis ; a particularity may be the fact not all Duke criteria were respected. Iatrogeny was involved, our patient having administered a 7-day antibiotic treatment before hospital addressing. The therapeutic probe was positive : excellent evolution under treatment. Few cases of infective endocarditis of the tricuspid valve were reported worldwide, in which the source of infection was unknown in about 80% of cases. In two pediatric cases reported, tricuspid endocarditis was caused by *Staphylococcus aureus* septicemia following upper respiratory infection. This may also occur in adult cases. Further investigations should be carried out in the future to elucidate the source of infection. Isolated right-sided endocarditis should be included in the differential diagnosis of patients with febrile syndrome, respiratory symptoms and predisposing disease, even when they do not have a pacemaker and are not intravenous-drug users (IVDU). **Key words**: INFECTIVE ENDOCARDITIS, TRICUSPID VALVE, ELDERLY, IATROGENY

## CASE REPORT

We present a patient, I.A., 75 years old, from Botoşani, who addressed to our clinic because of:

- massive inferior limbs edemas;
- fever (38.9°C), rigors, night sweats, dry cough, headache;
- malaise, confusion
- anorexia and weight loss (around 6 kg in the last 2 months)

Our patient had no family or personal history and he was admitted for the first time in a medical unit. He worked as a carpenter all his life, now being retired. Heavy smoker (for almost 50 years, that is 60 packages-year) and chronic ethanol consumer (around 40 ml pure alcohol/day), our patient is also very fond of salted aliments, especially pickles.

The symptoms mentioned appeared 3 weeks before presenting to our clinic. The patient presented to his general practician, who diagnosed a respiratory infection and prescribed him fenspirid (Eurespal®) and antibiotherapy - Ciprofloxacin 250 mg bd for 7 days; as the symptoms did not diminish, the patient addressed to our hospital.

At admission, we examined a normoponderal patient, febrile (37,7°C) with moderate alteration of general status, general paleness, and with massive, soft, depressible inferior limbs edemas. The exam of respiratory system was normal.

Cardio-vascular system examination revealed a 2/6 Levine systolic murmur in the tricuspidian and mitral focuses. BP was 170/100 without any antihypertensive treatment.

Abdominal examination revealed painful hepatomegaly (at 2 cm under costal rebord) and first degree splenomegaly. He also had macroscopic hematuria for the last 4-5 days, associated with polakiuria and nicturia (around 3-4/night).

In conclusion, we examined a patient with recent onset of an edematous syndrome associated with fever. Therefore, several diagnosis suppositions emerged so far:

**1. Global heart insufficiency** due to either myocardial ischemia (atherosclerosis, chronic smoker) or/and ethanol toxicity and high blood pressure, associated with an infectious disease that decompensate the heart condition:

- respiratory infection favored by chronic stasis in pulmonary circulation
- urinary tract infection (hemathuric cystitis, prostate adenoma) associated or not to a prostate neoplasm
- acute pancreatitis in a chronic alcohol intaker
- infectious endocarditis

**2.** Cor pulmonale secondary to a COPD in a heavy smoker that worked as a carpenter all his life; the symptoms presented may be a part of a **decompensated cor pulmonale**, with functional **tricuspid regurgitation**.

**3.** A **neoplasic process**, in either the digestive area, low urinary area, or even a pulmonary cancer, at an elderly patient with alteration of general status, weight loss, anorexia, paleness.

**4.** A renal disease, as a **nephrotic syndrome** due to either renal amyloidosis or in the context of a neoplasic process accompanied by a paraneoplasic syndrome.

Biological investigations revealed high *inflammatory syndrome* (ESR 68 → 110 mm/h, fibrinogen 627 mg%), with *moderate* normochromic normocytic *anemia* (Hgb = 9.7 g/dL, Ht = 29%) and *low platelets* (90.000/mm$^3$). *Renal disease* completed the picture: urea 68 mg%, creatinine 1.85mg% and creatinine clearance of 30 mL/min (MDRD formula). Urinalysis showed hematuria (60 RBC/HPF) and leucocyturia (12 cells/HPF) and *non-nephrotic range proteinuria* of 1.3 g/24 hrs/1.73 m$^2$. Both blood cultures and uroculture were negative at 72 hours - to remind that the patient has followed a 7-day antibiotic quinolone treatment before addressing to our clinic.

EKG and chest X-Ray investigations were normal. Abdominal echography described moderate splenomegaly and a 12 mm portal vein; right kidney of 110/52 mm and left kidney of 116/52 mm (no signs of chronic pyelonephritis or renal amyloidosis) and enlarged prostate with vesical residuum 30 ml. Urological exam diagnosed moderate prostate adenoma; the PSA value was within normal limits, thus excluding a neoplasic process at that level.

Transthoracic echocardiography was performed; it described slight biatrial dilatation, with grade I-II mitral regurgitation, and no signs of systolic dysfunction (EF =58%). The examination of right cavities showed *vegetation on atrial cusp of the tricuspid valve*, with a significant grade II *tricuspid regurgitation* (fig. 1)

The investigations in search of a neoplasic process continued with a complete thoraco-abdominal computer-tomography, with no signs of a neoplasic process in that area.

In front of an elderly patient with fever, alteration of general status, tricuspid murmur of regurgitation, and the presence of vegetation on atrial cusp of the tricuspid valve, the final diagnostic was SUBACUTE INFECTIVE ENDOCARDITIS ON TRI-

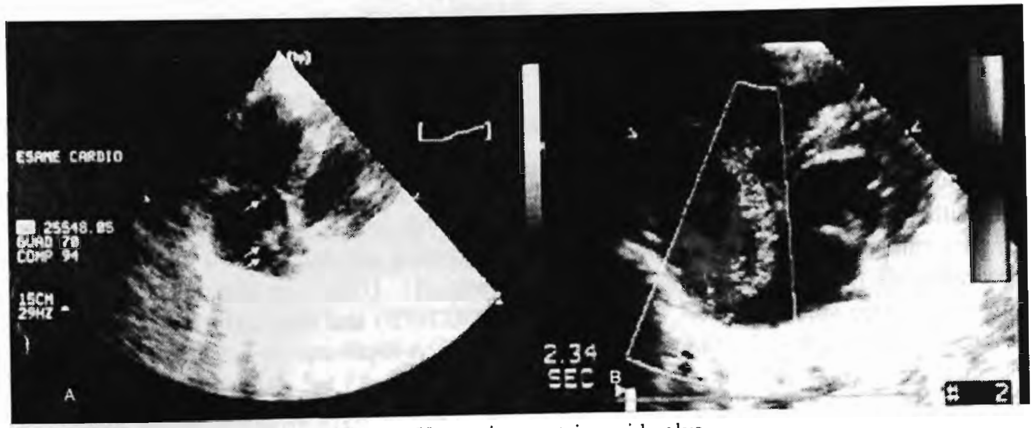


**Fig. 1.** Vegetation on tricuspid valve

CUSPID VALVE. We had 1 major Duke criteria (positive echocardiographic criteria) and only 2 minor criteria (fever and renal involvement). The secondary diagnostics were tricuspid regurgitation, atherosclerotic hypertension and moderate periuretral adenoma.

First line treatment included antibiotics (Ceftriaxone 2g/day) for 5 weeks, and symptomatic therapy - diuretics.

The evolution in general status was favorable, with remission of fever, edemas and macroscopic hematuria, and regain of the appetite.

After one month of treatment, absence of proteinuria, normal kidney function and amelioration of anemia showed the efficacy of treatment, thus being accomplished the "therapeutic probe". Transthoracic echocardiography performed at 5 weeks revealed the persistence of the vegetation on tricuspid valve – interpreted in the context of possible sterilization. The patient went home in good health, with minimum treatment, and he was doing well at the time of the follow-up.

## DISCUSSIONS

Infective endocarditis is an uncommon disease. Recent publications show that the incidence of IE is about 31 cases per million inhabitants (1).

Right-sided endocarditis is a well-defined clinical entity in patients with a history of intravenous drug use (IVDU) or who have a pacemaker or other intracardiac device. Right-sided IE represents 10% of all cases with tricuspid valve involvement in 90% of cases (2). Its clinical presentation and treatment differ from those of left-sided endocarditis, and its prognosis is more favorable, as many patients can be cured with medical treatment alone or with surgical device extraction in pacemaker endocarditis. Fever associated with a history of IVDU or use of a pacemaker should raise suspicions of endocarditis, which can be confirmed with blood cultures and echocardiography.

Isolated right-sided endocarditis in the absence of a history of IVDU or in patients without a pacemaker is a poorly understood entity. Most published reports of this disease consist of old descriptions of single cases. The largest series, summarized the characteristics of 29 cases of tricuspid valve endocarditis in non-IVDU patients published by various authors during the last decades of the previous century.

We presented the case of right-sided endocarditis on tricuspid valve at an elderly patient who presented nonspecific septic symptoms associated with an edematous syndrome. The susceptibility of an endocardic infective process occurred because of clinical exam (presence of murmur) and paraclinical explorations and the therapeutic probe confirmed the diagnosis.

The presence of only 2 minor and 1 major Duke criteria constitutes a particularity of this case. The absence of positive hemocultures may be due to previous antibiotic treatment (iatrogeny). The vegetation process localized on the right heart valve at an elderly patient with no previous known risk factors is a very rare situation. In general, isolated right-sided endocarditis in non-IVDU patients without a pacemaker occurs in young patients (3). The presence of one or more predisposing factors (immunodepression, renal failure or cancer) is not infrequent. In such patients, fever does not usually suggest a diagnosis of endocarditis, but instead points toward other types of infection (e.g., respiratory or abdominal), and this can further delay the diagnosis. Right-sided endocarditis should therefore be included in the differential diagnosis in patients with fever and/without a predisposing disease (4,5,6). We treated the infective process "blindly", blood cultures being negative, with broad-spectrum antibiotics, like in a *Streptococcus viridans* infection, and the result was positive.

An entry gate for the streptococcal infection was not found, although we may suppose it was an intercurrent previous respiratory tract infection that triggered the endocarditis.

Duke criteria are not appropriate for patients with right-sided endocarditis (i.e., the sensitivity of these criteria for detecting the disease is low), and according to many authors the criteria need to be modified (2,7,8). A series of major and minor criteria have been proposed for the diagnosis of right-sided endocarditis. It has been suggested that right-sided endocarditis should be suspected in the presence of the so-called "tricuspid syndrome": recurrent respiratory events, anemia, and microscopic hematuria (9).

In conclusion, isolated right-sided endocarditis should be included in the differential diagnosis in patients with febrile syndrome, respiratory symptoms and predisposing disease (cancer, immunodepression, or chronic renal failure), even if they do not have a pacemaker and have no history of IVDU (10).

## REFERENCES

1. Hoen B et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288 (1): 75-81.
2. Karchmer AW, Longworth DL. Infections of intracardiac devices. *Cardiol Clin* 2003; 21: 253-271.
3. Revilla A, López J, Villacorta E. Isolated right-sided valvular endocarditis in non-intravenous drug users. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 1253-1259.
4. de Alarcón A, Villanueva JL. Endocarditis en adictos a drogas por vía parenteral. Endocarditis derecha. Influencia de la situación VIH. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 2): 71-78.
5. Naidoo DP. Right-sided endocarditis in the non-drug addict. *Postgrad Med J* 1993; 69: 615-620.
6. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2023-2029.
7. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart* 2003; 89: 577-581.
8. López R, Rodríguez M, Hermida A, Lado FL. Endocarditis del marcapasos. *An Med Interna* 2006; 23: 187-192.
9. Nandakumar R, Raju G. Isolated tricuspid valve endocarditis in nonaddicted patients: a diagnostic challenge. *Am J Med Sci* 1997; 314: 207-212.
10. Robbins MJ, Frater RWM, Soeiro R, Frishman WH, Strom JA. Influence of vegetation size on clinical outcome of right-sided infective endocarditis. *Am J Med* 1986; 80: 165-171.

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

## *MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE*

## CAZURI CLINICE

# TUBERCULOZA HEPATICĂ MANIFESTARE A SINDROMULUI FEBRIL PRELUNGIT

**A. Crişan[1], V. Tudorache[2], Şt. Mihăicuţă[2], Ruxandra Laza[1]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "V. Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
1. Clinica a II-a Boli Infecţioase
2. Clinica a II-a Pneumoftiziologie

HEPATIC TUBERCULOSIS PRESENTING AS PROLONGED FEVER (Abtract): In our country prolonged fever is frequently caused by tuberculosis infection, that is recrudescent. Localized hepatic tuberculosis is a rare clinical form of this specific infection. The authors present the case of a 26 year old man who developed prolonged fever, highly elevated liver enzymes and meningitis syndrome and was admitted to Clinical Hospital of Infectious Diseases and Pneumophtisiology Dr. V. Babeş Timişoara during 24.03 - 16.05.2008. Diagnosis of hepatobiliary tuberculosis, acute bacillary meningitis and miliary tuberculosis were established by clinical, laboratory criteria and sustained by imaging techniques. Dynamics of biological features, diagnostic pitfalls, differential diagnosis difficulties, therapeutic schedules and peculiar aspects of evolution are presented. Liver involvement can be the only manifest form of miliary tuberculosis and when it is associated with prolonged fever obligates to begin quadruple specific therapy, especially in communities where tuberculosis is prevalent. Bacteriological findings are belated and antituberculous therapy can not be started early. Quadruple association of antituberculous drugs with corticotherapy and liver protective medication showed utility in favorable resolving of this case. **Key words**: TUBERCULOSIS, PROLONGED FEVER, ACUTE HEPATITIS

Tuberculoza continuă să reprezinte o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate în rândul ţărilor în curs de dezvoltare şi este o problemă de sănătate publică în ţările dezvoltate, mai ales în urma creşterii incidenţei infecţiei cu virusul imunodeficienţei umane (HIV). Tuberculoza este a doua cauză de deces, ca rezultat al acţiunii unui singur agent etiologic, după infecţia cu HIV (1).

Infecţia specifică cu localizări extrapulmonare (meningiană, genitală, urinară, ganglionară, osoasă etc.) prezintă dificultăţi reale de diagnostic precoce, determinările de la nivelul sistemului nervos central având o mortalitate care variază între 7% şi 45%. În era anterioară existenţei chemoterapiei eficiente, 70% dintre pacienţii cu afectare pulmonară avansată dezvoltau tuberculoză gastro-intestinală în urma înghiţirii secreţiilor infectante (2).

Tuberculoza hepatică (TH), denumită de unii autori tuberculoză hepatobiliară, hepatită tuberculoasă, tuberculoză hepatică localizată sau tuberculoză atipică a ficatului, este o manifestare particulară, care reprezintă mai puţin de 1% din cazuistică. TH se clasifică în:

1) forma miliară, care este o componentă a tuberculozei miliare generalizată, fără semne hepatospecifice,

2) forma granulomatoasă (hepatita tuberculoasă), care evoluează cu febră, icter, hepatomegalie,

3) tuberculoza hepatică localizată, care prezintă semne de suferinţă a tractului hepatobiliar, cu afectarea căilor biliare (icter obstructiv) sau fără implicarea lor (noduli multipli, tuberculoame, abces hepatic specific) (3,4).

Determinarea hepatică poate să apară în tuberculoza primitivă sau secundară, mai frecvent la pacienţii cu tuberculoză miliară diseminată. Afectarea ficatului se produce pe cale hematogenă, prin diseminarea bacililor de la nivel pulmonar (infecţie activă sau inactivă), prin vena portă, pornind de la o localizare intestinală sau pe cale limfatică, prin ruperea unui ganglion în calea portă.

Tuberculoza hepatobiliară apare mai frecvent la cei de sex masculin (proporţie de 2 : 1), cu incidenţă maximă în a doua decadă de viaţă.

Simptomatologia clinică este nespecifică: febră prelungită, transpiraţii nocturne, scădere în greutate, astenie, anorexie, dureri abdominale localizate în hipocondrul drept, hepato-splenomegalie, icter (5,6). Parametri de laborator (aminotransferazele, fosfataza alcalină, γ glutamil transpeptidaza, bilirubina, electroforeza) şi studiile imagistice relevă modificări patologice, dar nespecifice. Se observă o creştere marcată a fosfatazei alcaline, disproporţionată faţă de valorile bilirubinei şi transaminaze uşor modificate (1). Prin puncţie biopsie hepatică se obţin date histologice şi/sau bacteriologice definitorii pentru diagnostic (7,8). Acesta este uneori stabilit în urma apariţiei unei alte noi determinări a infecţiei tuberculoase, de exemplu meningita bacilară (9). Prognosticul bolii este favorabil cu condiţia instituirii precoce a tratamentului cu tuberculostatice.

Prezentăm o formă rară de tuberculoză hepatică, care s-a manifestat o lungă perioadă de timp ca sindrom febril prelungit.

## PREZENTAREA CAZULUI

Pacientul K.T. în vârstă de 26 de ani din mediu rural a fost internat în Spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Pneumoftiziologie „Dr. Victor Babeş" din Timişoara în Clinica II Boli Infecţioase, pe intervalul 24.03–01.04.2008, în compartimentul de Chirurgie Toracică (01.04–04.04.2008) şi în Clinica II de Pneumoftiziologie, pe perioada 04.04–16.05.2008. Bolnavul, fără antecedente personale patologice semnificative, a fost spitalizat anterior în serviciul de Boli Infecţioase şi ulterior, de Pneumologie din Oradea pentru sindrom subfebril, care a debutat la începutul lunii februarie, asociat cu transpiraţii nocturne, fatigabilitate, inapetenţă, scădere ponderală (5 kg/lună). Radiografia toracică a evidenţiat opacităţi liniare şi miliare în ambele arii pulmonare apicale, dar examinările directe şi culturile din spută, lavaj bronşic au fost negative pentru bacil Koch (BK) şi bronhoscopia cu biopsie bronşică nu a evidenţiat leziuni specifice.

Motivele internării în Clinica de Boli Infecţioase au fost persistenţa simptomatologiei menţionate anterior şi creşterea marcată a enzimelor de citoliză hepatică, la mai multe determinări. Examenul fizic complet şi repetat nu a evidenţiat elemente deosebite, în afară de stare generală relativ bună, tegumente palide, transpirate şi o hepatomegalie de 2 cm sub rebord, consistenţă de organ, moderat sensibilă la palpare.

Dinamica unor probe biologice este prezentată în tabelul I.

Serologiile pentru hepatitele acute virale A, B şi C, precum şi pentru leptospiroză, HIV, toxoplasmoză au fost negative la mai multe determinări. Ecografia abdominală a evidenţiat o hepatomegalie moderată, confirmată şi de examenul tomografic (CT), care a relevat şi multiple formaţiuni micronodulare diseminate în ambele câmpuri pulmonare, cu aspect de fibroză. A urmat tratament perfuzabil cu glucoză 10%, thiogamma, vitamine din grupul B, triferment, farcovit, algocalmin.

Pacientul este transferat la Chirurgie Tora-

TABELUL I

**Evoluţia probelor biologice**

| | 25.03 | 31.03 | 04.04 | 24.04 | 13.05 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Leucocite/mm$^3$** | 9000 | 9400 | 11400 | 23400 | 6500 |
| **VSH mm/h** | 10/20 | 20/40 | 25/50 | 2/5 | 5/15 |
| **TGP u/L** | 2200 | 530 | 820 | 400 | 250 |
| **TGO u/L** | 1240 | 170 | 900 | 200 | 120 |
| **BD/BT mg%** | 1,7/3,06 | 0,36/0,83 | 0,38/0,85 | 0,39/0,77 | 0,46/1,2 |
| **FA u/L** | 400 | 433 | 560 | 388 | 390 |
| **γGT u/L** | 449 | 267 | 490 | 520 | 300 |

cică în vederea toracotomiei şi a biopsiei pleuro-pulmonare, dar persistenţa citolizei hepatice, alterarea stării generale determină internarea în Clinica II de Pneumoftiziologie, unde ulterior dezvoltă sindrom confuzional şi meningian. Examenul tomografic computerizat efectuat în data de 08.04 pune în evidenţă un edem cerebral difuz, cu moderată hidrocefalie tetraventriculară. În data de 09.04 prin puncţie lombară se obţine un lichid cefalorahidian (LCR) xantocrom, normotensiv pe toată durata puncţiei. Modificările LCR sunt prezentate în dinamică în tabelul II.

În ziua de 08.04 rezultatul examenului microscopic BK al sputei este pozitiv şi în 09.04 cultura MycoF/lytic Bactec evidenţiază *Mycobacterium tuberculosis*. Bacterioscopia directă a LCR a fost negativă, dar cultura s-a pozitivat în 30.04.

Sub tratament cu etambutol 4x400 mg/zi, streptomicină 1 g/zi, ofloxacină 2x400 mg/zi, protionamidă 3x250 mg/zi asociate cu glucoză hipertonă, manitol 20%, milgamma, lagosa evoluţia ulterioară a fost favorabilă. Reducerea sindromului de hepatocitoliză a permis introducerea treptată a tuberculostaticelor esenţiale (rifampicină, izoniazidă, pirazinamidă) şi înlocuirea celor de rezervă. Controlul clinico-biologic efectuat la 6 luni de la externare a confirmat evoluţia favorabilă a cazului.

## DISCUŢII

Sindromul febril prelungit continuă să reprezinte o provocare pentru clinician. Procesele infecţioase sunt cel mai frecvent generatoare de febre prelungite şi tuberculoza, mai ales cea extrapulmonară, rămâne o cauză importantă a acestui sindrom. Tuberculoza hepatică este o formă clinică distinctă cu semne şi simptome legate de leziunile hepatice, asociate sau nu cu manifestări extra-hepatice. Pot fi prezente: hepatomegalia, splenomegalia, icterul, diareea, durerile abdominale în epigastru, hipocondrul drept. Creşterea moderată a enzimelor de citoliză se asociază cu valori ridicate ale fosfatazei alcaline şi ale gama glutamil-transpeptidazei, uneori ale bilirubinei, leucocitoză şi viteză de sedimentare a hematiilor mărită. Spre deosebire de datele din literatură, la cazul prezentat transaminazele au atins valori foarte mari, la determinări repetate.

TABELUL II

**Dinamica lichidului cefalorahidian**

| | 09.04 | 12.05 |
|---|---|---|
| **Aspect** | xantocrom | limpede |
| **Reacţia Pandy** | + + + | - |
| **Proteine g/L** | 2,5 | 0,5 |
| **Glucoză mg%** | 35 | 50 |
| **Cloruri g/L** | 6,64 | 7,2 |
| **Elemente /mm$^3$** | 90 | 10 |
| **Meningogramă** | 95% limfocite<br>5% polimorfonucleare | - |

Tehnicile de laborator (TB Gold) asociate cu metodele imagistice (ecografia, CT şi examenul prin rezonanţă magnetică nucleară) aduc elemente sugestive care susţin diagnosticul de tuberculoză hepatică, dar „standardul de aur" rămâne evidenţierea agentului patogen (prin culturi pe medii solide, lichide) şi a leziunilor specifice în fragmentele de ţesut hepatic, recoltate prin biopsie percutanată, prin colangiopancreatografie retrogradă endoscopică. Răspunsul pozitiv la „proba terapeutică" cu tuberculostatice susţine diagnosticul de tuberculoză hepatică.

Particularităţile acestui caz au axat cercetările diagnostice pe două planuri dominante: 1. pe plan clinic persistenţa sindromului febril prelungit fără o cauză evidenţiabilă după 45 de zile şi 2. pe plan biologic valorile foarte crescute ale enzimelor de citoliză care nu aveau o încadrare clară.

Sindromul febril prelungit are etiologie multiplă, care poate fi clasificată în cauze infecţioase, proliferative, colagenoze şi diverse. Etiologia infecţioasă a fost exclusă pentru moment după ce toate culturile biologice (hemocultură, urocultură, sputocultură şi altele) au rămas sterile pentru germenii uzuali şi fungi şi sindromul inflamator a fost frust exprimat (fibrinogen normal, VSH moderat crescut). Etiologia tuberculoasă a rămas în atenţie, deşi examenele directe şi culturile din spută, lavaj bronşic, precum şi bronhoscopia şi examenul histopatologic al fragmentului de mucoasă bronşică nu au pledat pentru infecţia specifică. Anticorpii anti HIV1-HIV2 au fost negativi la 2 determinări. Având în vedere etiologia posibil neoplazică a febrei prelungite şi impasul diagnostic a fost făcută recomandarea de biopsie pleuro-pulmonară.

Valorile crescute ale transaminazelor au impus efectuarea de cercetări privind:

- hepatitele acute virale (serologia pentru virusurile A, B şi C a fost negativă la determinări repetate),
- leptospiroza (reacţia de fixare a complementului negativă),
- mononucleoza infecţioasă (serologie negativă)
- hepatopatiile cronice (hepatomegalie cu consistenţă de organ, electroforeză nemodificată, colinesterază normală)
- neoplasmele hepatice (á fetoproteina normală, fără modificări imagistice - ecografie, CT)
- hepatita toxică (absenţa oricărui hepatotoxic alimentar, profesional, medicamentos)
- afectarea hepatică din bolile autoimune (anticorpii anti LKM, ANCA şi anticorpii antinucleari negativi).

Suspiciunea de tuberculoză diseminată cu determinări multiple şi severitatea deosebită a localizării hepatice au făcut ca diagnosticul să fie reanalizat înaintea apariţiei sindromului meningian (04.04) şi confirmat prin examenul bacteriologic pozitiv. Evoluţia trenantă s-a datorat şi schemei terapeutice cu medicaţie specifică de rezervă, în faza iniţială, pentru protejarea funcţiei hepatice.

Tehnicile moderne de tipul PCR realtime, amplificare micobacteriofagică, precum şi evidenţierea adenozin deaminazei, a acidului tuberculostearic, a antigenului micobacterian în celulele monocitoide din LCR ar fi putut duce la un diagnostic rapid şi terapie precoce. Tuberculoza hepatică poate mima orice altă boală a ficatului, în caz de suspiciune biopsia hepatică fiind imperios necesară.

## CONCLUZII

Cazul prezentat atrage atenţia asupra necesităţii luării în calcul a tuberculozei hepatice la toţi pacienţii cu hepatosplenomegalie în context febril prelungit, a cărui etiologie nu este precizată rapid. Nu rareori acest diagnostic este stabilit după ce apare o altă localizare a infecţiei tuberculoase. În practica de zi cu zi întâlnim mai frecvent forme atipice ale unor boli comune decât forme tipice ale unor afecţiuni rare.

În activitatea zilnică, în cadrul procesului de patomorfoză pe care le suferă bolile infecţioase în general, diagnosticul diferenţial al tuberculozei hepatice este unul foarte complex. În cazul prezentat, deşi pacientul nu avea o imunodepresie evidenţiabilă, „perioada de aşteptare", intervalul de timp în care s-a conturat diagnosticul a depăşit 60 de zile.

În tuberculoza hepatică enzimele de citoliză pot ajunge la valori foarte mari (de ordinul miilor de unităţi/L) şi sindromul inflamator nespecific poate fi absent sau frust exprimat. Odată cu creşterea numărului de pacienţi imunodeprimaţi prin infectare cu HIV numărul pacienţilor cu tuberculoză extrapulmonară va fi tot mai mare. Recunoaşterea diseminării este importantă pentru prognosticul şi terapia tuberculozei, în special a celei extra-pulmonare.

## BIBLIOGRAFIE

1. Fitzgerald D, Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editors. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005, 2852-2883.
2. Essop AR, Posen JA, Hodkinson JH, Segal I. Tuberculosis hepatitis: A clinical review of 96 cases. *Q J Med* 1984; 53: 465-477.
3. Essop AR, Hodkinson JH, Posen J, Segal I, Macerollo P. Simultaneous hepatic tuberculosis, cirrhosis and and hepatoma. *SA Med J* 1983; 64: 1102-1104.
4. Blangy S, Cornud F, Sibert A, Vissuzaine C, Saraux JL, Benacerraf R. Hepatitis tuberculosis presenting as tumoral disease on ultrasonography. *Gastrointest Radiol* 1988; 13 : 52-54.
5. Loja OD, Vilca VM, Alvarez BP. Granulomatous tuberculous hepatitis as cause of fever of unknown origin. *Rev Gastroenterol Perú* 2002; 22 (4): 324-329.
6. Evans RH, Evans M, Harrison NK, Price DE, Freedman AR. Massive hepatosplenomegaly, jaundice and pancytopenia in miliary tuberculosis. *J Inf Dis* 1998: 36 : 236-239.
7. Alvarez SZ. Hepatobiliary tuberculosis. *Phil J Gastroenterol* 2006; 2: 1-10.
8. Ferrari TC, Couto CM, Vilaca TS, Xavier Ma. Localized hepatic tuberculosis presenting as fever of unknown origin. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 364-367.
9. Bhigjee AI, Padayachee R, Paruk H, Hallwirth-Pillay KD, Marais S, Connoly C. Diagnosis of tuberculous meningitis: clinical and laboratory paramaters. *J Inf Dis* 2007; 11 : 348-354.

**NOUTĂŢI**

### PROPRIETĂŢILE CMY-30, O MUTANTĂ Val211Gly A CEFALOSPORINAZEI CMY-2

A apărut o nouă beta-lactamază cu spectru extins, CMY-30, o mutantă Val211Gly a cefalosporinazei CMY-2, care este derivată prin mutageneză. Eficienţa activităţii hidrolitice a CMY-30 asupra cefalosporinelor cu spectru extins este mai mare decât a CMY-2, dată de creşterea valorilor $K_m$ (Kotsakis SD, Papagiannitsis CC, Tzelepi E, Tzouvelekis LS, Miriagou V. Extended-spectrum proprieties of CMY-30, a Val211Gly mutant of CMY-2 cephalosporinase. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (8): 3520-3523).

*Cristina Tuchiluş*

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***CHIRURGIE***

**ACTUALITĂŢI**

# VALOAREA EXAMENULUI HISTOPATOLOGIC EXTEMPORANEU ÎN CANCERUL MAMAR

**Camelia Chifu, C. Diaconu**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi
Clinica a III-a Chirurgie

FROZEN SECTION EXAM VALUE IN BREAST CANCER (Abstract): Frozen section exam is a peroperative analysis that allows an immediate histopathological diagnosis. Its result influences the extent of surgery. First used only for intraoperative histologic diagnosis, frozen section exam has modified its place nowadays due to the progress in screening methods and preoperative histologic diagnosis. Conservative treatment and sentinel lymph node biopsy technique has orientated frozen section exam towards the evaluation of the sentinel lymph node metastasis and the specimen margins. Sentinel lymph node method remains open to new persectives, influencing therapy decisions, enlarging its indications and improving continuously.

**Key words**: FROZEN SECTION EXAM, MARGINS, SENTINEL LYMPH NODE ANALYSIS

Examenul extemporaneu este un examen macroscopic şi microscopic perioperator realizat pentru obţinerea unui diagnostic imediat. Rezultatul său influenţează actul operator întrucât se răsfrânge asupra amplorii acestuia. Un laborator de anatomie patologică primeşte materiale de analizat reprezentate de material bioptic obţinut prin core-biopsy, biopsie incizională sau biopsie excizională şi piese de exereză chirurgicală provenind din excizie, cadranectomie sau mastectomie.

Utilizat iniţial pentru diagnosticul leziunii tumorale, examenul extemporaneu şi-a modificat în ultimii ani locul datorită evoluţiei screeningului tumoral şi a metodelor de diagnostic histologic preoperator. Leziunile *sunt* diagnosticate mai precoce prin examen mamografic, multe fiind mai mici de un centimetru şi din acest motiv dificil de analizat prin examenul la gheaţă. Dezvoltarea procedurilor de puncţie-aspiraţie cu ac fin (FNAB) şi puncţie-biopsie (core-biopsy sau mamotom) permite un diagnostic preoperator pentru un număr tot mai mare de cazuri, astfel că examenul intraoperator a dobândit noi orientări, aşa cum constata şi Michy et al. în 2005 (1). Într-adevar, evoluţia actului chirurgical în cancerul mamar prin adoptarea terapiei conservatoare mamare (cadranectomia) în cazul leziunilor mici şi prin utilizarea tot mai largă a tehnicii ganglionului sentinelă a reorientat examenul extemporaneu din chirurgia mamară către diagnosticul metastazelor din ganglionul sentinelă şi evaluarea marginilor de rezecţie ale piesei de exereză mamară.

Un diagnostic corect anterior actului operator este esenţial pentru decizia terapeutică, atât chirurgicală cât şi ne-chirurgicală. Este binecunoscut rolul core-biopsy în diagnosticul preoperator, întrucât furnizează informaţii asupra histologiei leziunii, poate preciza cu mare probabilitate dacă este vorba despre un cancer invaziv sau in situ, în cazul leziunilor intraepiteliale putând furniza informaţii suplimentare asupra existenţei unei componente microinvazive sau invazive. De asemenea, dă detalii despre receptorii estrogenici şi progesteronici, asupra c-erbB2 sugerând agresivitatea tumorii şi permiţând alegerea unei secvenţe şi tipologii terapeutice adecvate caracteristicilor tumorii. Atunci când dificultăţile tehnice nu permit un diagnostic histologic preoperator, leziunea fiind de mici dimensiuni sau profundă, eventual cu examene citologice şi/sau histologice anterioare negative, se recurge la examenul extemporaneu. Dacă leziunea conţine microcalcificări, este necesară analiza la parafină ; se va recurge deci la o excizie corectă a leziunii, verificând radiologic dacă toate microcalcificările vizibile la mamografia anterioară intervenţiei au fost îndepărtate.

Examenul extemporaneu al pieselor de rezecţie în cazul în care diagnosticul nu a putut fi realizat anterior prin FNAB sau core-biopsy se realizează în general prin biopsie excizională.

**BIOPSIA INCIZIONALĂ**. Este o metodă rezervată leziunilor mari (peste 4 cm) la care diagnosticul nu a putut fi realizat prin alta metodă şi pentru care se prevede o terapie neoadjuvantă (2,3). Se prelevă un fragment tumoral sub anestezie locală şi cu o hemostază atentă. Examenul la gheaţă trebuie să indice dacă prelevarea este adecvată şi pune diagnosticul. În cazul în care nici această metodă nu este diagnostică, se realizează biopsia excizională. Dacă rezultatul acesteia din urma este pozitiv, urmează completarea chirurgiei prin lărgirea exciziei şi eventual biopsia ganglionului sentinelă cu sau fără disecţia axilei (2,3).

**MARGINILE DE REZECŢIE**. În cazul intervenţiilor conservatoare mamare la care diagnosticul este stabilit preoperator, examenul extemporaneu se referă la examenul marginilor de rezecţie. Este binecunoscută importanţa obţinerii unor margini libere de boala pentru a evita recidivele locale în cazul terapiei conservatoare asociate cu radioterapia intra- sau postoperatorie (4). De altfel, Cabioglu et al. (5) au constatat că atunci când marginea de rezecţie era pozitivă, în 50% din cazuri s-a găsit tumora în patul de excizie când s-a radicalizat excizia. Examenul extemporaneu se refera la evaluarea macroscopică şi eventual microscopică a marginilor, atunci când piesa a fost orientată şi dispusă pe un plan solid, marcată cu tuş de China la exterior. Marginile sunt ulterior evaluate la examenul la parafină, unde tuşul se observă bine şi permite evaluarea distanţelor.

Exista mai multe metode de preparare, secţionare şi examinare a secţiunilor la gheaţă şi ulterior la parafina (6,7,8). Piesa se secţionează la intervale de 3-5 mm, incluzând secţiunile în întregime pentru examen. Aceasta metodă permite măsurarea dimensiunii neoplaziei şi distanţa acesteia faţă de marginile de rezecţie. Atunci când neoplazia este nepalpabilă, se face radiografia piesei de exereză operatorie pentru a evalua atât neoplazia cât şi marginile. Uneori, examenul marginilor nu este posibil la gheaţa, fie pentru că acestea sunt adipoase, fie pentru că sunt necesare multiple secţiuni pentru diagnostic. Chirurgul poate indica o zona suspectă şi atunci anatomopatologul poate executa analiza în acea porţiune a piesei.

Marginile sunt considerate interesate când se găseşte neoplazia pe suprafaţa secţiunii chirurgicale (3,5), iar o margine apropiată de tumoră se consideră o distanţa mai mică de 2 mm (5). Atunci când la examenul macroscopic marginile sunt pozitive sau apropiate de tumoră, nu se face examenul la gheaţă ci se radicalizează excizia, urmând ca la examenul la parafină să se însumeze distanţele pentru a se verifica negativitatea marginii de rezecţie şi siguranţa acesteia. O margine de siguranţă se consideră marginea de cel puţin 1 cm la examenul radiologic al leziunilor nepalpabile şi la examenul macroscopic şi microscopic al tuturor leziunilor (3,5).

Patologul trebuie sa precizeze şi modul de creştere al tumorii în parenchimul mamar pentru a stabili extensia tumorii. Carcinomul ductal invaziv poate interesa arborele glandular mamar prin *infiltrare pagetoidă* sau prin *cancerizarea lobulului*. *Infiltrarea pagetoidă* se realizează de-a lungul ductelor, celulele neoplazice se infiltrează între stratul bazal şi cel superficial, cu deplasarea în sus şi compresiunea epiteliului de acoperire. *Cancerizarea lobulului* implică partea terminală a ductelor lobulului, celule cu caractere ale carcinoamelor ductale crescând către lobul (2).

Este important de ştiut dacă neoplazia este *multifocală* - acesta fiind unul din factorii frecvent asociaţi cu marginile pozitive - sau dacă există şi o componentă in situ asociată celei invazive. Prezenţa unei componente intraductale, după unii autori, se asociază cu un risc crescut de recădere locală a bolii (3). Într-o analiza multivariată a factorilor care determină diagnosticul marginilor pozitive sau apropiate de tumoră, s-au găsit ca factori de risc multifocalitatea, leziunile mai mari de 2 cm şi biopsia excizională realizată în scop diagnostic (3).

Importanţa unui diagnostic microscopic precis prin examenul la gheaţă permite radicalizarea chirugicală şi obţinerea marginilor negative în aceeaşi secvenţă operatorie. Sensibilitatea examenului la gheaţă al marginilor este între 83 şi 91%, iar specificitatea metodei este cuprinsă între 86 şi 100% (9,10,11).

Recomandările Foncam (3) de descriere a materialului la examenul histopatologic cuprind descrierea macroscopică a piesei iar pentru *cancerele invazive* necesitatea de a preciza tipul histopatologic după clasificarea WHO 2003 (12), gradingul tumoral (după Elston şi Ellis), marginile de rezecţie, statusul ganglionar (numărul ganglionilor metastatici faţă de numărul total de ganglioni excizaţi), existenţa invaziei vasculare peritumorale, dimensiunea tumorii, prezenţa componentei in situ, prezenţa multifocalităţii şi a microcalcificărilor, existenţa patologiei asociate. Pentru *neoplazia in situ*, trebuie specificat tipul arhitectural, gradingul, marginile de rezecţie, dimensiunile tumorii, prezenţa focarelor multiple şi a microcalcificărilor, existenţa patologiei asociate (3).

**EXAMENUL GANGLIONULUI SANTINELĂ**. Se realizează atât pe secţiuni la gheaţă cât şi la parafină. Tehnica ganglionului santinelă – primul ganglion la care ajunge limfa de la nivelul tumorii - iniţial folosită pentru melanoame, s-a extins la cancerul mamar ca metodă de evaluare a axilei şi de stadializare. Iniţial metoda folosită era de injectare a albastrului de izosulfan 1% (Lymphazurin) la nivelul tumorii, ulterior s-a folosit un coloid marcat cu $Tc^{99}$.

Examenul histologic se poate efectua pe ganglioni fixaţi în formalină şi incluşi *la parafină* sau pe secţiuni *criostatice*, în cazul primului acesta putând fi făcut în chirurgie de o zi, urmând ca eventuala disecţie axilară să fie realizată ulterior, în momentul intervenţiei asupra tumorii. Examenul la gheaţă din timpul intervenţiei chirurgicale reduce numărul disecţiilor axilare în al doilea timp, decizia asupra chirurgiei axilei fiind luată imediat.

Ganglionii limfatici sunt examinaţi complet, prin efectuarea a numeroase secţiuni seriate, la intervale cuprinse între 50 şi 200 de microni (tehnica adoptata la IEO Milano). Examinarea doar a unei jumătăţi a ganglionului, aşa cum se obişnuieşte în alte practici ale examenului extemporaneu, poate formula diagnostice intraoperatorii fals negative pentru ganglionul santinelă între 15 şi 30%, în anumite cazuri. Este adevărat că modul de examinare în întregime a ganglionului prelungeşte chirurgia, întrucât poate dura 45 de minute, dar rezultatul este mai precis. În mod normal, ganglionul (dacă este mai mare de 0,5 cm) este tăiat în doua jumătăţi şi ambele jumătăţi sunt congelate sau incluse la parafină. Perechile de secţiuni sunt analizate astfel: una se colorează cu hematoxilină-eozină, cealaltă este rezervată pentru analiza imunohistochimică, eventual pentru detectarea citokeratinei, când există dubii asupra naturii tumorale a unor celule prezente pe secţiune (3).

Un studiu asupra ratei pozitivităţii examenului ganglionului santinelă la gheaţă compară doua loturi de probe, unul cu examen la gheaţă şi la parafină şi celălalt doar cu examen la parafină (13). Rezultatele au arătat că diagnosticul la gheaţă nu pierde micile metastaze şi nici nu determină o rată mai mare de diagnostic fals negativ, întrucât atunci când evaluarea s-a realizat prin examen la gheaţă şi la parafină rata de pozitivitate era mai mare faţă de lotul examinat la parafină. Acest studiu ajunge la concluzia ca testele moleculare (folosind Polimerase Chain Reaction - Reverse Transcriptase PCR-RT pentru mamoglobină şi citokeratina 19) sunt mai sensibile decât examenul la gheaţa în privinţa detectării metastazelor din ganglionii santinelă (95,6%, respectiv 85,6% faţă de 45,5% în examenul la gheaţă) (13).

Un lucru asemănător îl observă şi Blumencranz et al. (14) în studiul lor, în care testele moleculare au detectat 98% din metastazele mai mari de 2 mm, dar detectarea *micrometastazelor* (0,2-2 mm) prin aceasta metodă moleculară a avut un rezultat fals negativ la 4% din cazuri faţă de examenul la hematoxilin-eozină. În schimb, Soares et al. (15) constată că examenul imunohistochimic anti- citokeratina 7 sau anti AE1/AE3 a prezentat o sensibilitate de 93,8% în detectarea metastazelor ganglionare, superioară faţă de cea a examenului la hematoxilin-eozină, atât pentru detectarea macro- cât şi a micrometastazelor.

*Fiabilitatea* examenului la gheaţă în diagnosticul metastazelor ganglionare a fost analizată într-un studiu şi de către McLaughlin et al. (16), acurateţea examenului fiind de 85% cu o sensibilitate de 56% (faţă de o sensibilitate descrisă în literatură între 90% şi 100%). Sensibilitatea de detectare a micrometastazelor în lucrările din literatură a fost doar de 11%-42% (17,18,19,20).

În ultimii zece ani, biopsia ganglionului santinelă a devenit metoda standard de stadializare a axilei în cancerul mamar. Dacă în 1997 această metodă era folosită doar în 13% din cancerele mamare în cinci centre care o aveau la dispoziţie, în anul 2000 procentajul a ajuns la 57% (21). Astăzi, această tehnică - care identifică primul ganglion, sau ganglionul santinelă, la care glanda mamară drenează limfa şi care îl analizează pentru a determina dacă boala s-a extins dincolo de ţesutul mamar - este practic universală.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) a realizat în 2005 un ghid privind biopsierea ganglionului santinelă în cancerul mamar (22), pe baza unui studiu prospectiv randomizat care compara biopsia ganglionului santinelă cu disecţia axilei, patru metaanalize, 69 de trialuri multicentrice şi studii uni-instituţionale care evaluau cele două tehnici. Statusul ganglionilor axilari este un factor prognostic în cancerul mamar şi, întrucât nu există o metodă neinvazivă de diagnostic cert al acestuia (în ciuda evoluţiei explorărilor imagistice - mamografia, ecografia, CT, RMN şi chiar PET-scanul), examenul histologic este cel mai fiabil pentru stadializarea axilei. În cele 69 de studii care compară ganglionul santinelă cu completarea disecţei axilei, sensibilitatea biopsiei a variat între 71-100%, rezultatele fals negative fiind în medie 8,4%, cu *limite* între 0 şi 29%. Rata de rezultate fals negative a variat în funcţie de numărul de pacienţi, de evidenţierea corectă a ganglionului santinelă, de caracteristicile pacienţilor, de performanţele testului şi de utilizarea albastrului sau a radiocoloidului. Studiul a constatat rezultate superioare prin utilizarea coloidului marcat radioactiv (22).

Există un singur studiu randomizat care compară cele două tehnici, a ganglionului santinelă cu disecţia axilară (23), realizat de Veronesi et al., pe două loturi de pacienţi: unul cu biopsia ganglionului santinelă urmată de disecţia axilară (grupul disecţiei axilare), iar celălalt grup cu biopsia ganglionului santinelă urmat de disecţia axilară doar dacă acesta era pozitiv (grupul biopsiei ganglionare). Pentru biopsia ganglionului santinelă rezultatele fals negative au fost de 8,8% iar valoarea predicţiei negative a fost de 95,4%.

Acest studiu a fost actualizat în 2006 (24), când urmărirea pacientelor incluse în lot a aratat un caz de recidivă axilară după 7,2 ani de la intervenţia chirurgicală în grupul cu biopsia ganglionului santinelă neurmată de disecţia axilei, întrucât aceasta era negativă, faţă de opt cazuri prevăzute (în lotul studiat, grupul cu biopsia ganglionului santinelă urmată de disecţie axilară indiferent de rezultatul biopsiei a constatat în opt cazuri negative la biopsia ganglionară pozitivitate la disecţia axilei). Supravieţuirea celor două loturi de paciente la cinci ani a fost de 98,4% pentru grupul *ganglionului santinelă şi de 96,4% pentru* grupul cu disecţie axilară.

O meta-analiză recentă a arătat că la pacienţii cu biopsia ganglionului santinelă pozitivă, 48,3% au avut şi alţi ganglioni pozitivi evidenţiaţi prin disecţia axilei (25). Într-o analiză multivariată, s-a evidenţiat importanţa a trei factori implicaţi în creşterea probabilităţii ca ganglionii ne-santinelă să fie afectaţi atunci când ganglionul santinelă este pozitiv: dimensiunea metastazei în *ganglionul santinelă*, dimensiunea tumorii primare şi prezenţa invaziei limfovasculare (26,27,28,29,30,31,32). De aceea, recomandările ASCO sunt de disecţie a axilei atunci când ganglionul santinelă este pozitiv.

Un subiect controversat a fost cel al celulelor tumorale izolate şi al micrometastazelor în ganglionul santinelă. Au fost găsite metastaze în alţi ganglioni decât cei santinelă la 10% din pacienţii cu celule tumorale izolate şi la 20-35% în cazul celor cu micrometastaze în ganglionul santinelă. Până la alte rezultate, ASCO recomandă în 2005 disecţia axilei în cazul prezenţei micrometastazelor în ganglionul santinela (22). Este în curs un studiu randomizat multicentric al International Breast Cancer Study Group (IBCSG) privind disecţia axilară versus conservarea ganglionilor axilari la pacientele cu micrometastaze în ganglionul santinelă, studiu care se apropie de perioada concluziilor. Un alt studiu în curs este trialul National Surgical Adjuvant Breast Project NSABP B-32 care încearcă să determine rata de rezultate fals negative în ganglionul santinelă ca şi rata recurenţelor axilare.

Recomandările ASCO privind indicaţiile tehnicii ganglionului santinelă, cu limitele sale în funcţie de datele de evidenţa clinică, sunt cuprinse în tabelul I.

Conform acestor cercetări, SNB nu este recomandat pentru tumori mari sau local avansate şi nici în cancerul inflamator, în DCIS la care se realizează o intervenţie conservatoare, în sarcină, în condiţiile unei chirurgii mamare ne-oncologice sau axilare anterioare, în caz de prezenţa a adenopatiei axilare suspecte. Datele disponibile recomandă utilizarea tehnicii la tumorile mici, eventual multicentrice, în DCIS unde se prevede o mastectomie sau o reconstrucţie imediată, la pacientele în vârstă sau obeze, la bărbaţi cu cancer mamar, în cazul unor biopsii diagnostice sau excizionale anterioare.

Câteva precizări ale ASCO în legătură cu carcinomul inflamator, având în vedere ca limfaticele subdermice sunt parţial obstruate, conţin emboli tumorali şi au o funcţie modificată, rata de rezultate fals pozitive pentru SNB ar fi probabil ridicată, iar au-

TABELUL I

**Recomandările ASCO 2005 pentru biopsia ganglionului santinelă şi nivele de evidenţă**

| Circumstanţa clinică | Recomandarea de utilizare a biopsiei ganglionului santinelă | Nivelul de evidenţă |
|---|---|---|
| Tumori T1 sau T2 | Acceptabilă | Bun |
| Tumori T3 sau T4 | Nerecomandată | Insuficient |
| Tumorile multicentrice | Acceptabilă | Limitat |
| Carcinomul mamar inflamator | Nerecomandată | Insuficient |
| DCIS cu mastectomie | Acceptabilă | Limitat |
| DCIS fără mastectomie | Nerecomandată, cu excepţia DCIS mari (>5 cm), diagnosticate prin core biopsy, sau cu microinvazie suspectă sau dovedită | Insuficient |
| Ganglioni axilari palpabili, suspecţi | Nerecomandată | Bună |
| Vârsta înaintată | Acceptabilă | Limitată |
| Obezitate | Acceptabilă | Limitată |
| Carcinom mamar la bărbat | Acceptabilă | Limitată |
| Sarcină | Nerecomandată | Insuficientă |
| Evaluarea ganglionilor mamari interni | Acceptabilă | Limitată |
| Biopsie diagnostică sau excizională mamară anterioară | Acceptabilă | Limitată |
| Chirurgie axilară anterioară | Nerecomandată | Limitată |
| Chirurgie mamară anterioară ne-oncologică (mastoplastică aditivă sau reductivă, reconstrucţie mamară, etc.) | Nerecomandată | Insuficientă |
| După terapie sistemică preoperatorie | Nerecomandată | Insuficientă |
| Înainte de terapia sistemică preoperatorie | Acceptabilă | Limitată |

torii nu recomandă metoda. Nici pentru cancerele mamare local avansate cu invazie a peretelui toracic sau a tegumentului nu sunt date suficiente pentru a recomanda utilizarea acestei metode. În cancerele multicentrice, SNB este acceptată în virtutea consideraţiei că există un ganglion santinelă unic pentru întregul sân, recomandându-se injecţia trasorului radioactiv subareolar în acest caz (33,34,35,36).

Pentru DCIS, efectuarea prelevării şi analizei ganglionului santinelă a stârnit multiple controverse. Acestea pornesc mai ales de la constatarea că diagnosticul lezional în DCIS prin core biopsy are 10-20% rezultate fals negative pentru invazie, întrucât se poate asocia cu porţiuni microinvazive sau franc invazive. De asemenea, în studiile în care pentru DCIS s-a efectuat BLS, s-a constatat o proporţie de 5-15% de ganglioni santinelă pozitivi la analiza imunohistochimică, dar semnificaţia clinică a acestor metastaze nu este cunoscută. În cazul DCIS la care se practică mastectomia şi eventuala reconstrucţie, se recomandă SNB căci dacă la examenul la parafină se descoperă un carcinom invaziv nu se poate face biopsia ganglionară, datorită modificarii limfaticelor mamare (22).

În cazul terapiei sistemice preoperatorii, rata de identificare a ganglionului santinelă a fost în unele studii de 85-96%, cu o rată de rezultate fals pozitive între 0-33%. Autorii pun în discuţie şi efectuarea SNB înainte de începerea terapiei sistemice, cu efectuarea disecţiei axilare după încheierea tratamentului, dacă biopsia este pozitivă (22).

Într-un articol din 2007 (37), Cody face anumite precizări şi comentarii la indicaţiile şi contraindicaţiile ASCO privind ganglionul santinelă, pornind în primul rând de la constatarea că aceasta tehnică are o rată de rezultate fals negative de 5% la pacienţii cu ganglioni pozitivi şi o compara cu rata recurenţelor axilare după o SNB negativă de 0,12% (38). Din experienţa lui Cody şi a colegilor săi de la Sloan-Kattering Cancer Center, New York, în caz de *DCIS* s-a efectuat biopsia ganglionului santinelă la 20% din paciente, mai ales la cele care prezentau la examenul clinic o masă mamară palpabilă, cele care necesitau mastectomia sau care aveau leziuni cu grad înalt la puncţie biopsie şi la care anatomopatologul nu a putut preciza existenţa sau nu a microinvaziei. De asemenea, au găsit că tumorile palpabile constituiau singurul factor predictiv de pozitivitate a SNB (la 79% de asemenea cazuri, pe piesa de exereză s-a diagnosticat un cancer invaziv) (37).

În caz de *adenopatii axilare clinic pozitive*, Cody et al. au constatat că 30% din pacienţii cu axila clinic negativă s-au dovedit a avea ganglioni pozitivi, în timp ce o proporţie aproape egală de pacienţi cu axila clinic pozitivă se dovedesc a avea ganglioni negativi. Se propune utilizarea ecografiei axilare şi efectuarea de FNAB a ganglionilor axilari suspecţi ecografic, pentru a evita biopsiile ganglionare axilare inutile (37).

În cazul *chimioterapiei neoadjuvante*, efectuarea SNB după chimioterapie este recomandabilă, cu rezultate bune (90% rata de succes şi 12% rezultate fals negative), dar autorii nu sunt de acord cu utilizarea tehnicii înainte de chimioterapie şi realizarea disecţiei axilare la sfârşitul tratamentului dacă SNB era pozitivă, deoarece există o proporţie destul de mare de negativare a axilei dupa chimioterapie (37).

Deşi considerată a fi sortită eşecului, biopsia ganglionului santinelă după o precedentă chirurgie axilară a dovedit ca este fezabilă, condiţia fiind de identificare corectă a căilor limfatice noi (39,40).

Astăzi, există studii în care tehnica ganglionului santinelă s-a extins şi la pacientele cu axila clinic pozitivă, la cele cu o chirurgie axilară sau mamară anterioară, la femeile însărcinate (în al doilea trimestru de sarcină). Pentru femeile la care se administrează chimioterapie neoadjuvantă există în curs studii prospective privind concordanţa tehnicii SNB cu rezultatele PET-scan-ului anterior, în timpul şi la sfârşitul chimioterapiei.

Oricum, metoda ganglionului santinelă rămâne deschisă unor noi perspective, influenţând decizii terapeutice, lărgindu-şi tot mai mult indicaţiile şi perfecţionându-se continuu.

## BIBLIOGRAFIE

1. Michy T, Bouedec GLe, Mishellany F, Penault-Llorca F, Dauplat J. Is there still a place for extemporaneous exam in breast cancer? *Gynecologie Obsetrique et Fertilite* 2006; 34: 115-119.
2. Roses DF. *Breast Cancer.* New York: Churchill Livingstone, 1999.
3. Foncam - Forza Operativa Nazionale sul Cancro Mammario - Coordinatore Veronesi U. *Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la reabilitazione.* Firenze: Scientific Press srl, 2003.
4. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356 (23): 2399-2405.
5. Cabioglu N, Hunt KK, Sahin AA et al. Role of intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (4): 1458-1471.
6. Fisher ER, Sass R, Fisher B, Gregorio R, Brown R. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57(9): 1717-1724.
7. Carter D. Margins of "lumpectomy" for breast cancer. *Hum Pathol* 1986; 17 (4): 330-332.

8. Connolly JL, Schnitt SJ. Evaluation of breast biopsy specimens in patients considered for treatment by conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Pathol Ann* 1988 ; 23 : 1-23.
9. Weber S, Storm FK, Mahvi DM. The role of frozen section analysis of margins during breast conservation surgery. *Cancer J Sci Am* 1997 ; 3 : 273-277.
10. Noguchi M, Minami M, Earashi M et al. Pathologic assessment of surgical margins during breast conservino surgery. *Breast Cancer* 1995 ; 2 : 27-33.
11. Sauter ER, Hoffman JP, Ottery FD et al. Is frozen section analysis in re-excisions lumpectomy margins worthwhile? Margin analysis in breast re-excisions. *Cancer* 1994 ; 73 : 2607-2612.
12. Tavassoli FA, Devilee P. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* Lyon : IARC Press, 2003.
13 Arora N, Martins D, Huston TL et al. Sentinel node positivity rates with and without frozen section for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007 ; 15 (1) : 256-261.
14. Blumencranz P, Whitworth PW, Kenneth D et al. Sentinel node staging for breast cancer : intraoperative molecular pathology overcomes conventional histologic sampling errors. *Am J Surg* 2007 ; 194 : 426-432.
15. Soares CT, Frederigue-Junior U, Luca LA. Anatomopathological analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast cancer : hematoxylin-eosin versus immunohistochemistry. *Int J Surg Pathol* 2007 ; 15 (4) : 358-368.
16. Mc Laughlin S, Ochoa-Frongia LM, Patil SM, Cody HS, Sclafani LM. Influence of frozen-section analysis of sentinel lymph node and lumpectomy margin status on reoperation rates in patients undergoing breast-conservation therapy. *J Am Coll Surg* 2008 ; 206 (1) : 76-82.
17. Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK, Cody HS. The results of frozen section, touch preparation and cytological smear are comparabile for intraoperative examination of sentinel lymph nodes : a study in 133 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2005 ; 12 : 173-180.
18. Weiser MR, Montgomery LL, Susnik B et al. Is routine intraoperative frozen-section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer worthwhile? *Ann Surg Oncol* 2000 ; 7 : 651-655.
19. Fortunato L, Amini M, Farina M et al. Intraoperative examination of sentinel nodes in breast cancer : is the glass half full or half empty? *Ann Surg Oncol* 2004 ; 11 : 1005-1010.
20. Chao C, Wong SL, Ackermann D et al. Utility of intraoperative frozen secion analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2001 ; 182 : 609-615.
21. McNeil C. Guidelines promote use of sentinel node biopsy in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 (23) : 1718-1719.
22. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (30) : 7703-7720.
23. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 546-553.
24. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. Sentinel lymph node biopsy as a staging procedure in breast cancer : update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006 ; 7 : 983-990.
25. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH.. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma : a metaanalysis. *Cancer* 2006 ; 106 (1) : 4-16.
26. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985 ; 312 (11) : 674-681.
27. Galper S, Recht A, Silver B et al. Is radiation alone adequate treatment to the axilla for patients with limited axillary surgery? Implications for treatment after a positive sentinel node biopsy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 48 (1) : 125-132.
28. Turner RR, Chu KU, Qi K et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000 ; 89 (3) : 574-581.

29. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001 ; 8 (2) : 145-149.
30. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla : a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch Surg* 2001 ; 136 (6) : 688-692.
31. Rahusen FD, Torrenga H, van Diest PJ, Pijpers R, van der Wall E, Licht J, Meijer S. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001 ; 136 (9) : 1059-1063.
32. Wong SL, Edwards MJ, Chao C et al. University of Louisville Breast Cancer Sentinel Lymph Node Study Group. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes : a multicenter study. *Arch Surg* 2001 ; 136 (5) : 563-568.
33. Mariani G, Moresco L, Viale G et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001 ; 42 : 1198-1215.
34. Klimberg VS, Rubio IT, Henry C, Cowan C, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel node. *Ann Surg* 1999 ; 229 : 860-865.
35. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004 ; 30 (5) : 475-479.
36. Gentilini O, Trifiro G, Luini A et al. Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer. The experience of the European Insitute of Oncology. *Eur J Surg Oncol* 2006 ; 32 (5) : 507-510.
37. Cody HS. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer : indications, contraindications and new directions. *J Surg Oncol* 2007 ; 95 : 440-442.
38. Naik AM, Fey J, Gemignani M et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection : A follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004 ; 240 : 462-468.
39. Barone JL, Feldman SM, Estabrook A, Tratter PI, Rosenbaum Smith SM, Boobol SK. Reoperative sentinel lymph node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer. *Am J Surg* 2007 ; 194 : 491-493.
40. Intra M, Trifiro G, Viale G et al. Second biopsy of axillary sentinel lymph node for reappearing breast cancer after previous sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005 ; 12 (11) : 895-899.

## NOUTĂŢI

### MOLECULE PROTEICE DE DIMENSIUNI MICI UTILIZATE CA MARKER-PET PENTRU URMĂRIREA CANCERELOR DE SÂN HER2+

Moleculele de tip "affibody" sunt proteine de mici dimensiuni (2-3 alfa helixuri), produse prin inginerie moleculară. Prin secţionarea unei molecule proteice de tip alfa helix şi prin maturări sintetice ulterioare, se pot obţine resturi proteice formate din 2 helixuri, care au avantajul de a avea un potenţial imunogenic redus. O astfel de moleculă de dimensiuni mici, -DOTA- MUS - DS, are afinitate ridicată pentru receptorii factorulului de creştere epidermică de tip 2 (HER2), în cazul cancerelor de sân HER2 pozitive. Această moleculă prezintă, în plus, un clearence sanguin şi o acumulare tumorală rapidă, alături de o imunogenicitate redusă. Marcarea moleculei cu radioizotopul $^{68}$Ga, utilizat în imagistica PET, permite achiziţia de imagini scintigrafice foarte fidele ale distribuţiei HER2, permiţând urmărirea, neinvazivă, *in vivo* a expresiei acestor receptori. (Ren G, Zhang R, Liu Z, Webster JM et al. A 2-helix small protein labeled with $^{68}$Ga for PET imaging of HER2 expression. *J Nucl Med* 2009 ; 50 (9) : 1492-1499).

*M. Guţu*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

**CHIRURGIE**

**ARTICOLE ORIGINALE**

# TRAINING ON A VIRTUAL REALITY SIMULATOR IS IT REALLY POSSIBLE A CORRECT EVALUATION OF THE SURGEONS' EXPERIENCE ?

**R. Moldovanu, E. Târcoveanu, C. Lupaşcu, G. Dimofte, V. Filip, N. Vlad, A. Vasilescu**
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
Department of Surgery
"St. Spiridon" Clinical Hospital Iaşi
1st Surgical Clinic

TRAINING ON A VIRTUAL REALITY SIMULATOR - IS IT REALLY POSSIBLE A CORRECT EVALUATION OF THE SURGEONS' EXPERIENCE? (Abstract): Laparoscopic simulators provide a safe and efficient means of acquiring surgical skills. It is well known that virtual reality training improves the performance of young surgeons. Most of the virtual reality simulators have construct validity and can differentiate between novice and expert surgeons. However, for some training modules and trainees categories the possibility to distinguish the real surgeon's experience is still discussed. **Methods**: A total of 14 young surgeons were evaluated during a 5 days postgraduate laparoscopic course using a LapSim Basic Skills, v. 3.0 simulator and a Virtual Laparoscopic Interface (VLI) hardware. The best performances of the surgeons were included in a MS Access database and statistical analyzed. **Results**: There were 6 males and 8 women with a mean age of 30.21±1.01 years old (range 26-38). Nine surgeons (64.28%) were young residents without any laparoscopic surgical experience (group I), and the other 5, had some laparoscopic surgical experience (10 to 30 laparoscopic procedures) (group II). During the *instrument navigation* task we found that both hands performances were significant better in group II - the *navigation time* was 12.43±1.31 vs 19.01±1.40 seconds for the left hand - p=0.006 and 13.57±1.47 vs 22.18±3.16 seconds for the right hand - p=0.032); the *right instrument angular path degree* was also shorter for experienced surgeons (153.17±16.72 vs 230.88±22.6 - p=0.017). The same data were noted for the *lifting and grasping* module. However, the *suturing* module tasks revealed contradictory results: the group I residents recorded better performances then the group II surgeons: total time - 677.06±111.48 vs 1122.65±166.62 seconds; p=0.043; right instrument path (m) - 15.62±2.47 vs 25.73±3.13; p=0.028; right instrument angular path (degree) - 3940.43±572.54 vs 6595.5597±753.26; p=0.017. **Conclusions**: Laparoscopic simulators are useful to evaluate the surgeons' experience; the parameters of the *instrument navigation* and *lifting and grasping* modules, which require a higher degree of eye-hand coordination, were better for residents with previous surgical experience and revealed a good transfer of training (TOT). The *suturing* module is less influenced by surgeons' experience. This result is probably explained by a lack of TOT. **Key words**: LAPAROSCOPY, TRAINING, VIRTUAL REALITY SIMULATORS

The classic apprenticeship model for surgical training takes place into the operating theater under the strict coordination of a senior surgeon (1,2). During the time, and especially after the introduction of minimally invasive techniques as gold standard treatment for many diseases, other methods were developed to successful fulfill the well known three stages of training: skill-based behavior, rule-based behavior and knowledge-based behavior (2). The skills needed for minimally invasive surgery aren't easily obtained using classical apprenticeship model due to ethical, medico-legal and economic considerations (1,3). In this way several types of virtual reality (VR) simulators have been developed (4). Nowadays VR simulators are worldwide accepted for laparoscopic surgical training and provide formative feedback which allows an improvement of the performances of the young surgeons (1). The construct validity for Lap Sim simulator has been demonstrated by previous studies (5,6,7). However the construct validity for suturing modules was demonstrated in a few studies (6).

## MATERIALS AND METHODS

### Study design

The aim of this paper is to investigate if using VR simulators is it possible to evaluate the surgeon's performances to distinguish the experienced surgeons. In this way, a group of young surgeons was evaluated during a five days postgraduate laparoscopic course. The participants were included into two groups according with their previous laparoscopic surgical experience: group I - no laparoscopic experience and or group II, respectively, with some laparoscopic experience (10-30 laparoscopic procedures).

### Laparoscopic simulator

We used a LapSim VR simulator; this device uses the Virtual Laparoscopic Interface (VLI) hardware (Immersion Inc., San Jose, CA, USA), which simulated the two laparoscopic handles, without force feedback, and a 2000 - MHz processor Pentium IV computer running Windows XP, equipped with a GeForce graphic card and a 17 inches TFT monitor. The software was LapSim Basic Skills 3.0 (Surgical Science Ltd., Göteburg, Sweden). We created a training module which consists in the following six tasks: camera navigation, instrument navigation, lifting and grasping, cutting, clip applying and suturing.

### Tasks

A description of each of the selected tasks and the test by which the skill of the participants was assessed is defined below.

The *camera navigation* module's aim is to find and focus on a number of balls that randomized appeared into the virtual environment. Parameters measured are time, misses, drift, trajectory and angular path of the camera, and tissue damage (total times and maximum depth).

The *instrument navigation* - a number of balls appear in the virtual environment and have to be touched by the laparoscopic instruments. Assessed parameters are left and right instrument time, misses, path length and angular path, and tissue damage (total times and maximum depth).

The *lifting and grasping* module aims the training of bimanual handling. While lifting a box-shaped object, an underlying needle has to be grasped and moved to a target area. Parameters are the same as described for instrument navigation.

The *cutting module* focuses on grasping and handling an object with care and cutting it using ultrasonic scissors. After grasping and stretching a vessel a green colored segment appears on the vessel. This has to be grasped and burned using a foot pedal. The excised segment then has to be moved to a target area. The assessment was performed using the same parameters.

The *clip applying* task involves multiple instruments and movements; after grasping and stretching a vessel, a clip must be applied across the green area. The vessel is lifted and then, cut it using scissors. The incorrect maneuvers determine bleeding which must be stopped using clip applying instrument, grasper and suction device. The module's assessment is performed using three additional parameters to the others described: number of badly placed clips and dropped clips and the volume of blood loss.

The *suturing task* - during this exercise the needle must be correctly grasped and inserted into a designated area (simulate a perforated ulcer). The correct knot-tying procedure must be performed to complete the task. The usefulness of suturing module was limited by the absence of the force-feedback. The assessment of the task's performance was done using the same parameters; an additional maximum target error parameter was used to evaluate the place of the needle bite.

### Training

All the training modules were used with the manufacturer's default settings. After one familiarization run, which includes all of the selected tasks the training session was started. All the participants completed five times the specific training module.

### Statistical analysis

The recorded LapSim parameters were interpreted as followed: higher parameters scores mean a poorer virtual laparoscopic performance. The best performance was designated as the task performed in the shortest time with lowest score from point of view of tissue damage. The parameters of the best performances were then recorded and included into a MS Access Office XP database. The statistical analysis was performed using the SPSS software ver. 15.0, for Windows (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Ilinois). The univariate analysis using t Student test for numerical variables and Pearson $\chi^2$ test for categorical variables were used; p<0.05 was considered statistically significant. Average values for continuous variables were reported as mean ± SEM (Standard Error of Mean).

## RESULTS

We enrolled 14 residents with a mean age of 30.21±1.01 years old (range 26-38). The men / women ratio was 6 / 8. Women were younger then men: 28.50±1 vs 32.50 ±1.61 years old (p=0.046). Five residents (35.71%) were included into group I (no previous laparoscopic surgical experiences) and nine (64.29%) into group II. We noted a significant statistical difference from point of demographic data: there were more women into the group I - 50%; N=7; p=0.03. The group I surgeons were also younger then group II surgeons - 27.78±0.36 vs 34.60±1.21 years old, p=0.003. All the residents were right handed.

Most of the trainees (42.86%; N=6) reported the best performance at the 5-th time doing task. Over 80% from the group I residents (N=8) achieved the best performance at the 4-th and 5-th time doing task and 80% from the group II surgeons reported the best performance at the 3-rd time doing task (p=0.032) (fig. 1).

*Camera navigation* module revealed better scores for group II but with no statistical difference (p>0.05) (table I).

The *instrument navigation* task revealed statistically significant better performances in group II: left instrument time (seconds) 19.001±1.4 vs 12.43±1.31; p=0.006; right instrument time (seconds) 22.18±3.16 vs 13.57±1.47; p=0.032; right instrument angular path (degree) 230.88±22.6 vs 153.17±16.72; p=0.037. However, there were no statistically significant differences between the two groups from point of view of left instrument path, tissue damage and maximum damage (table II).

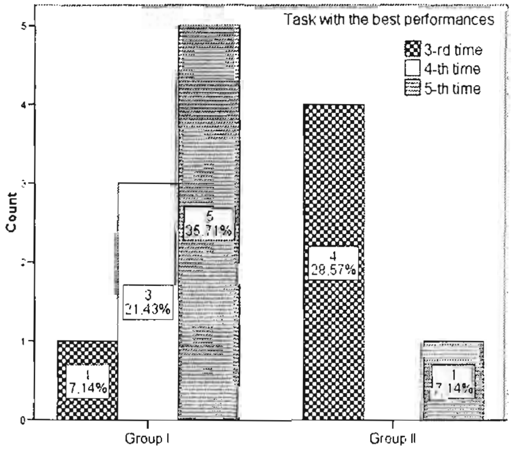


**Fig. 1.** Residents distribution into the two groups from point of view of the best performances task

TABLE I

**Camera navigation module**

| | Group | Mean | Std. Error Mean | p |
|---|---|---|---|---|
| Time (seconds) | 1 | 64.7469 | 17.05620 | 0.895 |
| | 2 | 60.1762 | 34.19972 | |
| Drift (mm) | 1 | 24.0077 | 7.47095 | 0.764 |
| | 2 | 28.1432 | 12.25703 | |
| Path (m) | 1 | 1.8312 | 0.49375 | 0.898 |
| | 2 | 1.9626 | 1.03384 | |
| Angular path (degree) | 1 | 592.4589 | 196.25240 | 0.786 |
| | 2 | 708.3846 | 445.34328 | |
| Tissue damage (#) | 1 | 0.1111 | 0.11111 | 0.679 |
| | 2 | 0.2000 | 0.20000 | |
| Maximum damage (mm) | 1 | 8.3156 | 8.31556 | 0.651 |
| | 2 | 2.9508 | 2.95080 | |

TABLE II

**Instrument navigation module**

| | group | Mean | Std. Error Mean | p |
|---|---|---|---|---|
| Left instrument time (seconds) | 1 | 19.0177 | 1.40589 | **0.006** |
| | 2 | 12.4338 | 1.31473 | |
| Left instrument path length (m) | 1 | 0.8198 | 0.06473 | 0.072 |
| | 2 | 0.6588 | 0.04959 | |
| Left instrument angular path (degree) | 1 | 220.2201 | 20.27750 | 0.100 |
| | 2 | 168.5176 | 20.27973 | |
| Right instrument time (seconds) | 1 | 22.1813 | 3.16632 | **0.032** |
| | 2 | 13.5752 | 1.47182 | |
| Right instrument path length (m) | 1 | 0.8463 | 0.07285 | ***0.051*** |
| | 2 | 0.6514 | 0.05252 | |
| Right instrument angular path (degree) | 1 | 230.8852 | 22.60678 | **0.017** |
| | 2 | 153.1760 | 16.72177 | |
| Tissue damage (#) | 1 | 3.8889 | 0.63343 | 0.122 |
| | 2 | 2.2000 | 0.73485 | |
| Maximum damage (mm) | 1 | 13.9901 | 3.19875 | 0.384 |
| | 2 | 34.3714 | 20.72729 | |

During the *lifting and grasping* task we found a better time for both hands: left instrument time (seconds) 117.06±8.38 vs 91.73±3.24; p=0.018; right instrument time (seconds) 115.91±12.18 vs 74.06±10.42; p=0.041. There was also a tendency for better performances for right hand in group II (table III).

*Cutting* task revealed better scores in group II but not statistically significant (table IV).

*Clip applying* task revealed no statistically significant differences between the two groups (table V). However there were no dropped clips in group II (p=0.048)

*Suturing* module revealed contradictory results: the group I residents recorded better performances then the group II surgeons:

TABLE III
**Lifting and grasping module**

| | group | Mean | Std. Error Mean | p |
|---|---|---|---|---|
| Left instrument time (seconds) | 1 | 117.0624 | 8.38861 | **0.018** |
| | 2 | 91.7330 | 3.24043 | |
| Left instrument path length (m) | 1 | 2.5416 | 0.27688 | 0.185 |
| | 2 | 1.9710 | 0.20455 | |
| Left instrument angular path (degree) | 1 | 641.7094 | 73.16747 | 0.096 |
| | 2 | 436.9816 | 73.94784 | |
| Right instrument time (seconds) | 1 | 115.9156 | 12.18571 | **0.041** |
| | 2 | 74.0612 | 10.42464 | |
| Right instrument path lenght (m) | 1 | 2.4399 | 0.25156 | 0.059 |
| | 2 | 1.8188 | 0.15974 | |
| Right instrument angular path (degree) | 1 | 656.4824 | 70.88176 | **0.042** |
| | 2 | 464.8694 | 45.22693 | |
| Tissue damage (#) | 1 | 10.5556 | 2.83388 | 0.215 |
| | 2 | 5.4000 | 0.97980 | |
| Maximum damage (mm) | 1 | 40.7527 | 16.49250 | 0.991 |
| | 2 | 41.0700 | 18.77096 | |

TABLE IV
**Cutting task module**

| | group | Mean | Std. Error Mean | p |
|---|---|---|---|---|
| Time (seconds) | 1 | 109.2068 | 17.58889 | 0.526 |
| | 2 | 91.8300 | 15.94687 | |
| Cutter path length (m) | 1 | 1.2176 | 0.19198 | 0.302 |
| | 2 | 0.9052 | 0.17081 | |
| Cutter angular path (degree) | 1 | 279.6076 | 45.33443 | 0.353 |
| | 2 | 216.1262 | 30.23222 | |
| Grasper length path (m) | 1 | 12.2663 | 10.53950 | 0.463 |
| | 2 | 1.3554 | 0.12765 | |
| Grasper angular path (degree) | 1 | 424.1304 | 123.06200 | 0.525 |
| | 2 | 313.1962 | 29.41560 | |
| Maximum stretch damage (%) | 1 | 86.7067 | 7.93687 | 0.070 |
| | 2 | 53.1728 | 17.98355 | |
| Tissue damage (#) | 1 | 10.6667 | 4.73169 | 0.614 |
| | 2 | 7.2000 | 2.45764 | |
| Maximum damage (mm) | 1 | 17.7231 | 10.14063 | 0.567 |
| | 2 | 26.8642 | 9.69167 | |

TABLE V
**Clip applying module**

| | group | Mean | Std. Error Mean | p |
|---|---|---|---|---|
| Time (seconds) | 1 | 146.1862 | 15.23513 | 0.248 |
| | 2 | 189.3590 | 38.37993 | |
| Left path length (m) | 1 | 1.8335 | 0.26842 | 0.650 |
| | 2 | 2.1250 | 0.67806 | |
| Left angular path (degree) | 1 | 371.6516 | 48.54088 | 0.450 |
| | 2 | 477.1206 | 155.41824 | |
| Right length path (m) | 1 | 2.0999 | 0.24790 | 0.190 |
| | 2 | 2.8510 | 0.56295 | |
| Right angular path (degree) | 1 | 522.2195 | 78.99231 | 0.276 |
| | 2 | 715.9328 | 175.86312 | |
| Tissue damage (#) | 1 | 1.6250 | 0.26305 | 0.632 |
| | 2 | 1.4000 | 0.40000 | |
| Badly clips (N) | 1 | 1.2500 | 0.41188 | 0.963 |
| | 2 | 1.2000 | 1.20000 | |
| Dropped clips (N) | 1 | 0.7500 | 0.31339 | **0.048** |
| | 2 | 0.0000 | 0.00000 | |
| Blood loss (mL) | 1 | 0.5124 | 0.14357 | 0.617 |
| | 2 | 0.3958 | 0.17085 | |

TABLE VI
**Suturing module**

| | group | Mean | Std. Error Mean | P |
|---|---|---|---|---|
| Time (seconds) | 1 | 677.0650 | 111.47589 | **0.043** |
| | 2 | 1122.6502 | 166.62490 | |
| Maximum target error (mm) | 1 | 1.8631 | 0.79904 | 0.787 |
| | 2 | 1.5200 | 0.94453 | |
| Knot error (%) | 1 | 17.8571 | 7.14286 | 0.826 |
| | 2 | 20.0000 | 5.00000 | |
| Tissue damage (#) | 1 | 126.5714 | 33.65784 | 0.823 |
| | 2 | 138.4000 | 38.37916 | |
| Left path length (m) | 1 | 11.1161 | 2.16347 | 0.177 |
| | 2 | 15.4426 | 1.75593 | |
| Left angular path (degree) | 1 | 2638.8409 | 534.50092 | 0.110 |
| | 2 | 3989.5344 | 515.47975 | |
| Right instrument path length (m) | 1 | 15.6123 | 2.47559 | **0.028** |
| | 2 | 25.7376 | 3.13173 | |
| Right instrument angular path (degree) | 1 | 3940.4352 | 572.53900 | **0.017** |
| | 2 | 6595.5597 | 753.25894 | |
| Tissue damage (#) | 1 | 115.5714 | 37.88947 | 0.689 |
| | 2 | 138.4000 | 38.37916 | |
| Maximum damage (mm) | 1 | 88.6871 | 18.15904 | 0.425 |
| | 2 | 113.0304 | 23.62857 | |

total time - 677.06 ± 111.48 vs 1122.65 ± 166.62 seconds; $p=0.043$; right instrument path (m) - 15.62 ± 2.47 vs 25.73 ± 3.13; $p=0.028$; right instrument angular path (degree) - 3940.43 ± 572.54 vs 6595.5597 ± 753.26; $p=0.017$. The left instruments scores were also better in group I but no statistically significant (table VI).

## DISCUSSION

The traditional operating field is three dimensional. Instead of this, the minimally invasive operating field consists in a video interface which transform the three dimensional operating space into a bi-dimensional. In this way, the surgeon has to perform a procedure, mapping a three dimensional space, using the bi-dimensional video interface. That's why laparoscopic surgery requires specific psychomotor skills that are different from those used in conventional open surgery (8). Some of these complex skills can be acquired using different VR simulators training (1,2,3,4,5,6,7,8).

From 1993 when Satava suggested VR simulators as a powerful method of training in laparoscopic surgery (9), different types of computed simulators had been developed. It was demonstrated that surgeons' abilities are increasing after VR simulator training (10,11).

Over the time, a lot of studies validated different VR simulators (5,6,7,8,10,11). However, the transfer of training (TOT) of laparoscopic skills for some training modules and tasks is still a subject of debate (8,12).

We found *instrument navigation* and *lifting and grasping* LapSim modules are useful to training and evaluation and are associated with a good level of TOT; both tasks allow distinguishing between unexperienced and experienced residents. Similar results were reported by other authors (5,6,7). In another recent study, Andreatta PB et al (8), evaluating the newest LapMentor™ simulator reported similar results.

Our study failed to demonstrate a statistically significant difference between the two groups for *camera navigation*, *cutting* and *clip applying* tasks. These results demonstrate a lack of TOT for these modules.

*Suture* and *knot tying* are the most difficult and complex laparoscopic maneuvers. Different studies reported a good construct validity level for LapSim suturing module (5,6). Our study revealed better results for group I (unexperienced residents). Similar data were published by other authors (7, 10,12). This could be a lack of TOT for this module and has been demonstrated even for box trainers (which uses real instruments and force feed back) (12).

The contradictory results could be explained by the lack of the force feedback console and the selection of the study groups. It is possible that the real skills level of the residents from the two groups has been almost the same. On the other hand, other studies used the limit of 10 surgical procedures to define the unexperienced surgeons (6,7).

The different parameters interpretation is difficult. We are agreeing with other authors, time is not the only indicator for a correct completion of an exercise (7,13). That is why we considered as best performances the exercises with fewest mistakes (tissue damages), as in the other studies (5). In this way, some authors used in their studies other scoring systems as time-error score and a motion score (13), or interpreting the LapSim parameters from point of view of a Likert scoring scale (7). We preferred to perform the evaluation in our study using the manufacturer parameters, as others authors also done (5,6).

## CONCLUSIONS

Laparoscopic simulators are useful to evaluate the surgeons' performances; the parameters of the *instrument navigation* and *lifting and grasping* modules, which require a higher degree of eye-hand coordination, were better for residents with previous surgical experience and revealed a good TOT. However, the *suturing* module is less influenced by surgeons' experience. This result is probably explained by a lack of TOT.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank VIREAL Craiova (Mr. E. Ionescu and Mr. P. Popescu) for technical support. This study was performed by objective researchers who have no attachments with the industry.

## REFERENCES

1. Rosenthal R, Gantert WA, Hamel C et al. The future of patient safety : Surgical trainees accept virtual reality as a new training tool. *Patient Safety in Surgery*. 2008 ; 2 : 16. DOI : 10.1186/1754-9493-2-16.
2. Dankelman J. Surgical simulator design and development. *World J Surg* 2008 ; 32 : 149-155.
3. Bruynzeel H, de Bruin AF, Bonjer HJ et al. Desktop simulator : key to universal training? *Surg Endosc* 2007 ; 21 : 1637-1640.
4. Aggarwal R, Moorthy K, Darzi A. Laparoscopic skills training and assessment. *Br J Surg* 2004 ; 91 : 1549-1558.

5. Eriksen JR, Grantcharov T. Objective assessment of laparoscopic skills using a virtual reality stimulator. *Surg Endosc* 2005 ; 19 : 1216-1219.
6. Duffy AJ, Hogle NJ, McCarthy H et al. Construct validity for the LAPSIM laparoscopic surgical simulator. *Surg Endosc* 2005 ; 19 : 401-405.
7. van Dongen KW, Tournoij E, van der Zee DC, Schijven MP, Broeders IA. Construct validity of the LapSim : can the LapSim virtual reality simulator distinguish between novices and experts? *Surg Endosc* 2007 ; 21 : 1413-1417.
8. Andreatta PB, Woodrum DT, Birkmeyer JD et al. Laparoscopic skills are improved with LapMentor training : results of a randomized, double-blinded study. *Ann Surg* 2006 ; 243 : 854-860.
9. Satava RM. Virtual reality surgical simulator : the first steps. *Surg Endosc* 1993 ; 7 : 203-205.
10. Rosser JC, Rosser L, Savalgi RS. Skill acquisition and assessment for laparoscopic surgery. *Arch Surg* 1997 ; 132 : 200-220.
11. Korndorffer JR Jr, Stefanidis D, Scott DJ. Laparoscopic skills laboratories : current assessment and a call for resident training standards. *Am J Surg* 2006 ; 191 : 17-22.
12. Figert PL, Park A, Witzke DB, Schwartz RW. Transfer of training in acquiring laparoscopic skills. *J Am Coll Surg* 2001 ; 193 : 533-537.
13. Sherman V, Feldman LS, Stanbridge D, Kazmi R, Fried GM. Assessing the learning curve for the acquisition of laparoscopic skills on a virtual reality simulator. *Surg Endosc* 2005 ; 19 : 678-682.

---

## NOUTĂŢI

### EVOLUŢIA ŞI ÎNGRIJIREA DILATAŢIEI PIELICE MODERATE, IZOLATĂ, DEPISTATĂ CU OCAZIA SCREENINGULUI POSTNATAL

Un grup de autori de la Universitatea Messina, Italia, şi-au propus să evalueze incidenţa în evoluţia dilataţiei moderate a pielonului renal (RPD) (cu diametrul antero-posterior de 10-15 mm) în rândul unei populaţii neselectate de sugari în vârstă de 2 luni, urmând un studiu prospectiv, pe o durată de 12-14 luni de viaţă. Dilataţia pielică moderată, izolată, a fost detectată la 282 (2,4%) din 11.801 sugari incluşi în screening; 240 sugari cu examen echografic normal, au fost incluşi drept grup de control. Dispariţia RPD a fost considerată când APD ? 5mm şi regăsită în două explorari echografice succesive. Investigaţiile urologice au fost iniţiate dacă RPD persista sau dacă survenea infecţia urinară (ITU) pe perioada de urmărire; terapia antibiotică a fost iniţiată numai după apariţia ITU. Eventualităţile care au fost considerate semnificative au fost: dispariţia RPD, prezenţa uropatiei şi a ITU. Urmărirea a semnalat persistenţa RPD numai la 18 sugari; dintre aceştia, patru au fost diagnosticaţi cu reflux vezico-ureteral (gradele 1-3) şi 14 cu viciu de joncţiune pielo-ureterală. Din 223 sugari cu RPD şi 230 sugari din lotul de control care au fost urmăriţi perioada completă, ITU a survenit în 3,6%, respectiv 2,5% din cazuri. Incidenţa ratei ITU per 1000 luni - persoană a fost de 5,98 episoade în grupul pacienţilor şi 5,22 în grupul de control. Rata ratio a fost 1,146 (95% interval de confidenţa 0,389 - 3,54; p = 0,8). Datele prezentate sugerează că RPD izolată, moderată este în esenţă o condiţie autolimitată şi profilaxia antibiotică de prevenire a ITU nu ar trebui iniţiată. Echografia, ca mijloc de urmărire non - invaziv, practicată în perioada de urmărire este suficientă pentru a putea aprecia pericolul potenţial şi persistenţa RPD (Mamĕ C, Paolata A, Palmara A et al. Outcome and management of isolated moderate renal pelvis dilatation detected at postnatal screening, *Pediatr Nephrol* 2009; 10 (24): 2005-2008).

*Mihaela Munteanu*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

# ELECTROACUPUNCTURA LA BOLNAVII VASCULARI PERIFERICI RECENT OPERAŢI. STUDIU COMPARATIV A DOUĂ TEHNICI DE ELECTROSTIMULARE

**M.E. Sîntean[1], P.M. Deutsch[1], Ana Lascu[1], M. Focşa[2], M. Ionac[2]**
1. Institutul de Boli Cardiovasculare Timişoara
Universitatea de Medicină şi Farmacie "V. Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
2. Departamentul de Chirurgie

THE ELECTROACUPUNCTURE IN PATIENTS RECENTLY OPERATED FOR PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE. A COMPARATIVE STUDY OF THE TWO ELECTROSTIMULATION TECHNIQUES (Abstract): Possible hemodynamic effects of electro acupuncture (EA), by two electro stimulation techniques, were studied at patients with femuro - popliteal bypass revascularization. **Material and method**: In a prospective study, we evaluated two EA techniques, by calculating the ankle-brachial index (ABI) and by estimating the pain with Numeric Rating Scale (NRS: 0 - 10). The patients were grouped in lot A (30 patients) and B (50 patients) according with the EA technique used. In both lots were used the same acupuncture points (acupoint): Pc6, P9, St36 and Sp6. These acupoints are adjacent to peripheral nerves: median, radial, peroneal and safenous nerve. Needles, after insertion, were kept in place for 30 minutes. The electro stimulation (2 Hz) was only for 2 minutes in the lot A and for 30 minutes in the lot B. **Results**: The blood pressure data and ABI shows a significant increase of ABI (between 0.033 and 0.052) after EA at 5 minutes in the both lots ($p < 0.05$). At 30 minutes, ABI is increased in lot B, but in the lot A the ABI is elevated only at the non surgical leg ($p < 0.05$). The decrease of pain post EA is better in the lot B (NRS: initially 2.48 - post EA pain decreased to 1.46 and remained 1.66 at 2 hours; $p < 0.001$), than lot A. **Conclusions**: The electro stimulation of certain acupoints, at the operated peripheral arterial disease patients, interfere with tissular perfusion and increase temporally ABI. The pain is diminished more significantly by the 30 minutes electro stimulating technique. **Key words**: ELECTRO-ACUPUNCTURE, PERIPHERAL VASCULAR DISEASE, ANKLE-BRACHIAL INDEX, PAIN

Boala arterială periferică cronică obstructivă (BAPCO) este o manifestare frecventă a arterosclerozei sistemice fiind asociată cu un risc substanţial de morbiditate şi mortalitate şi implică o marcată reducere a capacităţii ambulatorii şi a calităţii vieţii (1, 2,3,4). Pacienţii cu boală vasculară periferică au un risc cardiovascular similar cu cei cu cardiopatie ischemică (5). Medicina alternativă şi acupunctura prezintă interferenţe complementare cu tratamentul medical conservator şi contribuie la sporirea calităţii vieţii acestora (6,7,8,9,10). Organizaţia Mondială a Sănătăţii recunoaşte că acupunctura ar putea fi indicată în durere, disfuncţii ale sistemului nervos vegetativ, în inflamaţii şi infecţii (11).

În conformitate cu medicina *tradiţională* chineză (MTC), acupunctura îşi propune să corecteze dezechilibrul dinamic yin/ yang şi să normalizeze fluxul energetic Qi prin stimularea unor anumite "puncte de acupunctură" (365 de puncte care sunt organizate în 14 meridiane de acupunctură) (6, 8,10). Este ştiut că acupunctura este folosită cu succes în tratamentul durerilor cronice precum şi al unor dureri acute sau stări de greaţă şi vomă post operatorie. Electroacupunctura utilizează energia electrică pentru a stimula acele introduse în acupuncte (12,13).

## MATERIAL ŞI METODĂ

În acest studiu prospectiv au fost incluşi 80 de pacienţi BAPCO cu stadiile II b, III şi IV Fontaine care au fost supuşi unor intervenţii chirurgicale de revascularizare periferică de bypass femuro-popliteu. Criteriul de selecţie a fost înscrierea consecutivă a 80 de pacienţi operaţi în Institutul de Boli Cardiovasculare Timişoara, în perioada oct. 2005 - sept. 2008, şi care şi-au dat acceptul de a participa la studiu.

Aceşti pacienţi au fost grupaţi în două loturi în funcţie de tehnica de electrostimulare folosită (tab. I). În lotul A (30 de pacienţi), a fost folosită o metodă de EA mai apropiată de acupunctura clasică, folosind 2 minute de electrostimulare cu neurostimulatorul Braun Stimuplex HNS 11, utilizat şi în anestezie. O evaluare preliminară a acestui studiu pilot a scos în evidenţă rezultate pozitive. S-a continuat investigarea efectelor EA pe lotul B (50 de pacienţi), folosind o tehnică de electrostimulare îmbunătăţită, cu un aparat dedicat pentru EA - Cefar Acus 4. Acest studiu a fost aprobat de comisia de etică a instituţiei noastre.

Criterii de excludere: diabet zaharat (DZ) cu glicemii mai mari de 150 mg/dL pe parcursul internării şi DZ insulino-dependent sau necesitant; insuficienţa renală cronică cu creatinina > 2 mg/dL; BPCO severă cu tratament cu steroizi şi cu internări în antecedente; insuficienţa hepatică: transaminaze > de 2 ori valorile normale; coagulopatii; vasculite şi boli autoimune; ocluzii arteriale acute (traumatice) şi malformaţii arterio-venoase.

Pacienţilor operaţi, în a doua sau a treia zi post operator, la minimum 12 ore după ce s-a renunţat la cateterul de analgezie peridurală, li s-a administrat un tratament de electroacupunctură, complementar tratamentului analgezic farmacologic uzual. Tratamentul EA a constat în stimularea următoarelor acupuncte localizate în imediata vecinătate a următorilor nervi periferici: nerv median (Pc 6), nerv radial (P9), nerv peronier (St 36), nerv safen (Sp 6). Acupunctele sunt considerate a fi active în reglarea fluxului energetic, a sângelui şi a circulaţiei, în conformitate cu MTC. La lotul A, a mai fost folosit şi punctul Sp4 (pe piciorul operat) – unde s-a plasat electrodul neutru al neurostimulatorului Braun. Acele folosite au fost " Tewa J, 0.25 x 40 mm". Acele de acupunctură au fost introduse prin tegument la o adâncime cuprinsă între 5 şi 10 mm şi s-a urmărit obţinerea senzaţiei "De QI" la momentul inserţiei.

După inserarea acelor în punctele de acupunctură menţionate mai sus, la lotul A, fiecare ac a fost stimulat câte 2 minute în următoarea ordine: membru inferior nedureros la St 36 şi apoi Sp 6, şi apoi s-a trecut în aceeaşi secvenţă la membrul inferior du-

TABELUL I
**Date demografice**

| Nr. | Vârstă (ani) | Sex | | BAPCO stadii | | | Alte afecţiuni medicale | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | B | F | IIB | III | IV | HTA | CID | AVC | DZ |
| Lot A 30 | 61,5 | 28 | 2 | 18 | 10 | 2 | 15 | 3 | 1 | 2 |
| Lot B 50 | 61 | 41 | 9 | 30 | 20 | | 23 | 14 | 2 | 7 |
| p = | 0,797 | 0,137 | | 0,169 | | | - | - | - | - |

Legenda: BAPCO =Boala arterială periferică cronică obstructivă; HTA= Hipertensiune arterială; CID= cardiopatie ischemică; AVC= accident vascular cerebral; DZ= diabet zaharat reros. S-a continuat cu P 9 şi Pc 6 la membrul superior drept si apoi la cel stâng. EA s-a efectuat cu aparatul de neurostimulare Braun Stimuplex HNS 11 setat la 2 Hz, timp 0,3 ms şi cu o amplitudine variabilă între 0 şi 5 mA, determinată la fiecare bolnav în funcţie de nivelul său de confort pentru fiecare acupunct. După electrostimulare, acele au fost menţinute în aceleaşi poziţii până la obţinerea unui timp total de acupunctură de 30 minute. La lotul B, după inserţia acelor în aceleaşi acupuncte, ele au fost stimulate timp de 30 de minute, continuu, cu aparatul de electrostimulare Cefar Acus 4 la următorii parametrii: frecvenţa 2 Hz, 0,18 ms, amplitudinea fiind de asemenea variabilă între 0 şi 5 mA.

S-a investigat un potenţial beneficiu hemodinamic al EA pentru pacienţii studiaţi, urmărindu-se evoluţia IGB, prin măsurarea tensiunii arteriale (TA) sistolice la 5 şi 30 minute după EA. IGB este raportul între presiunea sistolică maximă de la nivelul gambei şi al braţului. Un indice IGB de 1,0 si 1,29 este considerat normal (14). Monitorul Spacelabs Medical Ultraview$^{(TM)}$ 1030 a fost folosit la măsurarea tensiunilor arteriale, prin metoda sfingomanometrică.

Evaluarea percepţiei dureroase s-a făcut prin metoda NRS (Numeric Rating Scale)- a scalei numerice de la zero la zece. Pacientul este rugat să-şi aprecieze durerea astfel: dacă nu are durere atunci se echivalează cu zero, iar dacă are durere, atunci o estimează prin alegerea unui număr de la 1 la 10, (10 fiind cea mai severă durere posibilă). Datele au fost prelucrate statistic cu programul SPSS 17.0.

## REZULTATE

Între cele două loturi de pacienţi luate în lucru nu sunt modificări semnificative statistic, conform testului ANOVA (vârsta) şi Chi pătrat (sex şi stadii BAPCO).

Valorile TA înregistrate în loturile A şi B de bolnavi vasculari operaţi, trataţi şi cu EA, sunt prezentate în tabelul II. În acest tabel sunt indicate valorile medii ale TA sistolice atât la membrele superioare cât şi inferioare, înainte de EA şi la 5 şi la 30 de minute după tratamentul cu EA.

În figura 1, se prezintă în dinamică evoluţia TA înainte şi după EA. T-testul arată că sunt modificări semnificative ale TA în lotul A la membrul superior drept (TA MS dr.) la intervalele de 0-5 minute şi 0-30 minute când TA scade şi apoi revine spre valoarea iniţială. În lotul B la nivelul TA a membrului inferior stâng (TA MI stg.) valorile tensionale cresc iniţial după EA la 5 minute şi se menţin crescute şi la 30 de minute ($p < 0.05$).

TABELUL II

**Valorile tensionale medii măsurate înainte şi după EA**

| | | TA MS Dr | TA MS Stg | TA MI Dr | TA MI Stg |
|---|---|---|---|---|---|
| Lot A (30) | Pre EA | 153,73 | 132,67 | 115,27 | 107,47 |
| | Post 5 min | 131.47 | 133,00 | 116,77 | 109,67 |
| | Post 30 min | 131,93 | 133,23 | 112,87 | 107,90 |
| Lot B (50) | Pre EA | 132,90 | 129,54 | 117,92 | 116,84 |
| | Post 5 min | 130,46 | 129,50 | 119,90 | 123,22 |
| | Post 30 min | 133,04 | 131,20 | 121,34 | 121,26 |

Legenda: TA= tensiune arterială, MS/MI= membru superior/inferior; Dr./Stg.= dreapta stânga

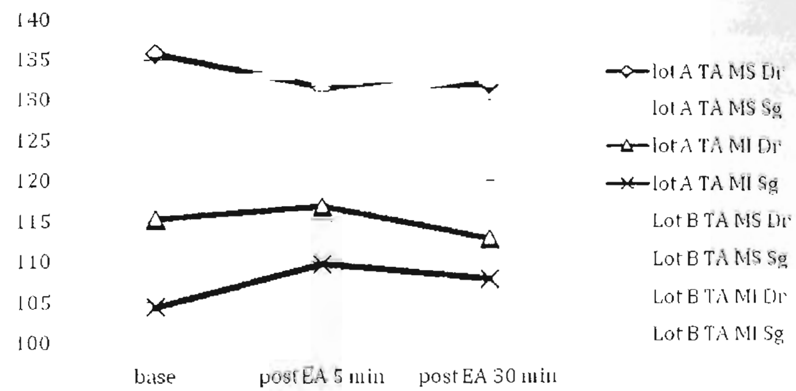


**Fig. 1.** Evoluţia TA înainte şi după EA la loturile A şi B. Legenda: TA= tensiune arterială; MS/MI= membru superior/inferior; Dr./Stg.= dreapta/ stânga; EA= electroacupunctura

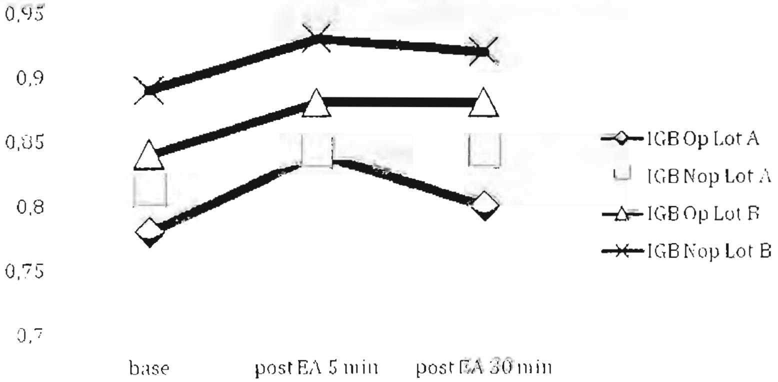


**Fig. 2.** Comparaţie între modificările IGB la cele două loturi
Legenda: IGB= indice gleznă - braţ, Op= operat, Nop= neoperat

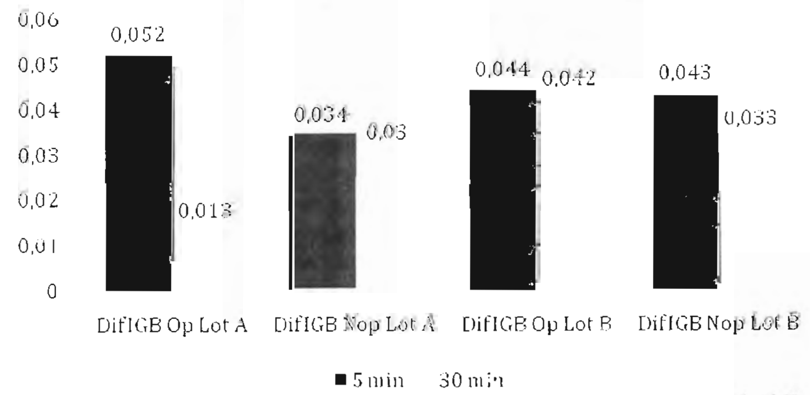


**Fig. 3.** IGB se modifică diferenţiat în timp, la acţiunea EA în loturile A şi B
Legenda: Dif IGB= mărimea creşterii IGB, Op/Nop= operat/neoperat

Dacă analizăm datele tensionale prin prisma IGB, (fig. 2), se observă în cadrul ambelor loturi de valori o creştere semnificativă ($p < 0,05$) a IGB la intervalul de 5 minute. La intervalul de 0-30 de minute creşterea semnificativă ($p < 0,05$) a IGB se menţine atât pentru membrul inferior operat cât şi cel neoperat doar la lotul B. În lotul A, IGB prezintă o evoluţie diferenţiată. La membrul inferior neoperat, IGB creşte semnificativ la 5 minute apoi îşi menţine valoarea, pe când la piciorul operat, deşi creşte semnificativ ($p=0,01$) la 5 minute, la 30 minute revine la o valoare apropiată de cea de pornire ($p=0,41$). Diferenţele IGB nu sunt statistic semnificative

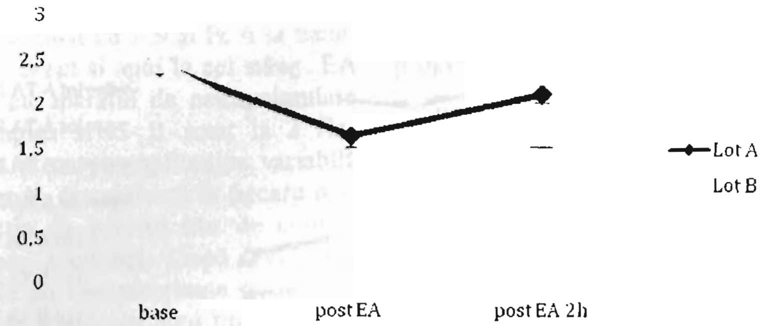


**Fig. 4.** Durerea postEAla cele două loturi de pacienţi

(ANOVA) între loturile A şi B.

Analizând magnitudinea acestor modificări ale IGB, se observă o creştere cuprinsă între 0,033 şi 0.052, post electrostimulare la 5 minute şi la 30 minute (fig. 3). Din aceiaşi figură se observă că modificările IGB sunt minime ($p < 0.05$) în intervalul 5-30 minute, mai ales pentru lotul B, unde diferenţa IGB se menţine peste 0.033 după EA, atât la 5 minute cât şi la 30 minute. Excepţia o face, în lotul A, piciorul operat, diferenţa fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$).

Diminuarea durerii post EA (fig. 4) este mai mare la lotul B ($p < 0.001$) decât la lotul A unde ameliorarea semnificativă a durerii se constată doar imediat după EA ($p < 0,001$).

## DISCUŢII

Perioperator, acupunctura şi EA pot fi un adjuvant folositor pentru tratamentul durerii post operatorii, stările de greaţă şi vomă post-operatorie. (15,16,17). Neiguan (Pc6), Zusanli (St36), Sanyinjiao (Sp6), Taiyaun (P9) sunt acupuncte folosite în studiul nostru. Acestea sunt "puncte influenţiale" pentru vase şi reglează fluxul sângelui şi al "Qi-ului", tonifiază sângele şi "Qi-ul" prin prisma MTC (6,8,10). Analizând aceleaşi acupuncte prin prisma cercetării medicinei occidentale, vom constata că există unele interferenţe între acupunctură şi medicina alopată (18). Astfel acupunctele Neiguan sau Zusanli, din vecinătatea nervilor median şi peronier, au fost larg utilizaţi pentru tratamentul bolilor cardiovasculare (11). Wei Zhou, şi asociaţii, într-un studiu pe şobolan anesteziat (Sprague Dawley) au observat că EA (2 Hz, 0.3-0.5 mA) la Pc 5-6, St 36-37 timp de 30 de minute au inhibat răspunsul reflex cardiovascular presor cu 30-40%, valori similare s-au obţinut acupunctura manuală (2 Hz) (19). EA a punctului Neiguan la feline, scade ischemia regională cardiacă determinată de creşterea necesarului de oxigen cardiac, indus prin mecanisme vegetative simpatice. (20). De asemenea, electrostimularea la Zusanli reduce activitatea sistemului nervos simpatic şi scade tensiunea arterială prin intermediul unui reflex baroarterial. (21,22). S-a mai constatat că EA intervine şi în inhibarea răspunsului la stres şi oboseală (23,24).

Acupunctura, prin prisma incidentelelor şi accidentelor, nu ridică probleme deosebite. Un studiu prospectiv britanic arată că la 32.000 consultaţii efectuate de 78 de acupuncturişti (61% medici), evenimentele serioase (de exemplu deficit senzorial persistent câteva săptămâni) au fost de 1,2/ 10 000, iar incidente minore/ pasagere au fost de 14/ 10 000 (25). În studiul nostru pacienţii au fost pe tratament anticoaguluant cu Clexane (heparină cu greutate moleculara mică) în doze de 0,6 ml de două ori pe zi, şi nu s-a înregistrat nici un incident.

Mecanismul de acţiune al acupuncturii asupra pacienţilor se crede că ar consta în capacitatea de modula activitatea neurală în mai multe regiuni ale creierului, de a reduce fluxul simpatic în sistemul cardiovascular şi de a elibera endorfine endogene (11,26). Este ştiut că stimularea somatosenzitivă prin EA declanşează răspunsuri hemodinamice. Reflexul axonal declanşat de stimularea EA vasodilată arteriolele, posibil şi prin eliberare de oxid nitric (NO) din axonul terminal. NO este un factor important de reglare fluxului sanguin local - şi o cale de a ameliora durerea ischemică (27,28).

Indicele IGB, a cărui senzitivitate şi specificitate faţă de angiografie sunt de 90%, respectiv 98%, poate fi folosit şi în urmărirea evoluţiei bolii precum şi a rezultatelor terapeutice. IGB a fost folosit şi în studiul nostru pentru a observa efectele EA la 5 şi 30 de minute. Intervalele de timp au fost alese prin analogie cu fenomenul de hiperemie reactivă la efortul fizic adaptativ sau terapeutic. La vasculopaţi recuperarea este mai lentă, în 10-30 minute de la repaus (29). Deşi în loturile A si B luate în ansamblu, TA nu prezintă modificări semnificative, după EA, cu excepţia membrului superior drept în lotul A şi a membrului inferior stâng în lotul B ($p < 0.05$). Analiza datelor tensionale prin prisma IGB (fig. 2), arată în cadrul ambelor loturi o creştere semnificativă ($p < 0,05$) a IGB la intervalul de 0-5 minute La intervalul de 0-30 de minute creşterea semnificativă ($p < 0,05$) a IGB se menţine în lotul A doar la piciorul neoperat iar în lotul B fenomenul este valabil la ambele picioare. Ameliorarea IGB post EA este mai importantă la lotul B. IGB creşte cu peste 0,33 şi ar putea fi asociată cu neurostimularea mai prelungită realizată cu aparatul Acus 4. De remarcat este şi faptul electrostimularea doar pentru două minute produce creşteri IGB, care deşi sunt mai puţin pregnante ridică întrebarea unui posibil efect care este specific acupunctului.

Am utilizat scala NRS de cuantificare a durerii, fiind simplă, uşor de aplicat şi înţeles de către pacient. Măsurătorile s-au făcut la terminarea EA şi după 2 ore, prin analogie cu administrarea parenterală a morfinei, care uzual se redozează la 4 ore şi al cărei $T_{1/2}$ este aproximativ 2 ore. Diminuarea durerii post neurostimulare este mai mare la lotul B ($p < 0.001$) decât la lotul A, unde ameliorarea semnificativă a durerii se constată doar imediat după EA ($p < 0,001$). Se observă astfel ca există o asociere între intensitatea electrostimulării, creşterea IGB şi ameliorarea durerii. Nu se poate preciza prin acest studiu dacă diminuarea durerii este legată de o mai bună perfuzie tisulară sau de un efect central legat de neurostimulare ori eliberarea de endorfine endogene şi relaxarea organismului (8,17,30).

## CONCLUZII

Electrostimularea anumitor acupuncte, interferă cu perfuzia tisulară la pacienţii vasculari periferici operaţi şi creşte temporar IGB. În cazul tehnicii EA cu electrostimulare prelungită la 30 de minute şi efectul de creştere a IGB (lot B) se prelungeşte depăşind fenomenul de hiperemie reactivă. Diminuarea durerii este mai semnificativă prin tehnica de electrostimulare la 30 de minute.

## BIBLIOGRAFIE

1. Burns P, Gough G, Bradbury AW et al. Management of pheripheral arterial disease in primary care. *BMJ* 2003 ; 326 : 584-588.
2. Plitter MH, Ernst E. Complementary terapies for peripheral arterial didease : Systematic review. *J Arthersclerosis* 2005 ; 181 : 1-7.
3. Criqui MH. Mortality over aperiod of 10 years in patients with PAD. *NEJM* 1992 ; 326 ( 6) : 381-386.

4. Hirch AT. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001 ; 286 (11) : 1317-1324.
5. Haugen S, Casserly IP, Regensteiner JG, Hiatt WR. Risk assessment in the patient with established peripheral arterial disease. *Vascular Med* 2007 ; 12 (4) : 343-350.
6. Liu Y. *The Essential Book of Traditional Chinese Medicine*. Columbia University Press and People's Medical Publishing House, 1995.
7. Kaptchuck TJ. Acupuncture : theory, efficacy and practice. *Ann Intern Med* 2002 ; 136 (5) : 374-383.
8. Stux G, Pomeranz B. *Basics of Acupuncture*. 4th ed. Springer, 1998.
9. Hall EJ, Sykes NP. Analgesia for patients with advanced disease. *Postgrad Med J* 2004 ; 80 : 148-154.
10. Maciocia G. *The Foundation of Chinese Medicine*. Churchill Livingstone, 1989.
11. Vogel JHK, Bolling SF, Costello RB et al. Integrating complementary medicine into cardiovascular medicine. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 184-221.
12. Yu XJ, Zhan R, Huang H, Ding GH. Analysis on the difference of afferent mechanism of analgesic signals from manual acupuncture and electroacupuncture of "Zusanli" (ST 36). *Zhen Ci Yan Jiu* 2008 ; 33 (5) : 310-315.
13. White PF, Shitong Li, Chiu JW. Electroanalgesia : its role in acute and chronic pain management. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 505-513.
14. Lyden SP, Josep D. The clinical presentation of peripheral arterial disease and guidance for early recognition. *CCJM* 2006 ; 73 (supl 4) : 20-26.
15. Sun Y, Gan TJ, Dubose JW, Habib AS. Acupuncture and related techniques for postoperative pain : a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Anesthesia* 2008 ; 101 (2) : 151-160.
16. White PF. Use of alternative medical therapies in the perioperative period : is it time to get on board? Editorial. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 251-254.
17. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. *Br J Anesthesia* 2005 ; 95 (1) : 43-51.
18. Miller KL, Liebowitz RS, Newby LK. Complementary and alternative medicine in cardiovascular disease : A review of biologically based approaches. *Am Heart J* 2004 ; 147 : 401-411.
19. Li P et al. Inhibitory effect of electroacupuncture (EA) on the pressor response induced by exercise stress. *Clin Auton Res* 2004 ; 14 : 182-188.
20. Li P, Koullis F, Pitsillides MS et al. Reversal of reflex-induced myocardial ischemia by median nerve stimulation. A feline model of electroacupuncture. *Circulation* 1998 ; 97 : 1186-1194.
21. Daisaku M, Atsunori K, Toru K. Short-term electroacupuncture at Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006 ; 291 : H318-H326.
22. Lee H, Kim SY, Park J, Kim YJ, Lee H, Park HJ. Acupuncture for lowering blood pressure : systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens* 2009 ; 22 (1) : 122-128. Epub 2008 Nov 13
23. Li Z, Wang C, Mak AFT et al. Effects of accupuncture on heart rate variability in normal subjects under fatigue and non-fatigue state. *Eur J Appl* 2005 ; 94 : 633-640.
24. Li P, Ayannusi O, Reid C et al. Inhibitory effect of electroacupuncture (EA) on the pressor response induced by exercise stress. *Clin Auton Res* 2004 ; 14 : 182-188.
25. White A, Simon H, Anna H et al. Adverse events following acupuncture : a prospective survey of 32000 consultations with doctors and physiotherapists. *BMJ* 2001 ; 323 : 485-486.
26. Lin JG, Chen WL. Acupuncture analgesia : a review of its mechanisms of actions. *Am J Chin Med* 2008 ; 36 (4) : 635-645.
27. Tsuchiya M, Sato EF, Inoue M, Asada A. Acupuncture enhances generation of nitric oxide and increases local circulation. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 301-307.
28. Toda N, Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol Rev* 2007 ; 55 : 271-324.
29. Sumner DS, Zierler RE. Vascular physiology. In : Rutherford RB editor. *Vascular Surgery*. 6th ed. Elsevier Saunders, 2005, 75-122.
30. Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett* 2004 ; 361 (1-3) : 258-261.

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2009 – vol. 113, nr. 2*

***CHIRURGIE*** **ARTICOLE ORIGINALE**

# COMPRESSION AND WALKING COMPARED WITH BED REST IN THE TREATMENT OF PROXIMAL DEEP VENOUS THROMBOSIS DURING PREGNANCY

**A. Raţiu[1], A. Motoc[2], D. Păscuţ[1], D.C. Crişan[1], T. Anca3, Magda Păscuţ[4]**
"V. Babeş" University of Medicine and Pharmacy Timişoara
School of Medicine
1. Department of Obstetrics and Gynecology II
2. Department of Anatomy and
3. Department of Medical Informatics, Center for Biological Systems Modeling and Data Analysis
4. Department of Radiology and Medical Imagistics

COMPRESSION AND WALKING COMPARED WITH BED REST IN THE TREATMENT OF PROXIMAL DEEP VENOUS THROMBOSIS DURING PREGNANCY (Abstract) : The purpose was to evaluate the benefits of compression and early mobilization in comparison with compression and bed rest in the acute stage of proximal deep venous thrombosis(DVT) in pregnant women. **Method** : Thirty-two consecutive pregnant women with proximal DVT diagnosed by color duplex ultrasound were divided into two groups. Group A consisted of 15 patients who received elastic compression bandages and early mobilization, and group B including 17 patients with compression bandages and bed rest. All patients received heparin therapy. The clinical characteristics of the two groups were comparable. We assessed the reduction of subjective pain daily with a Visual Analogue Scale(VAS) and the objective pain using Lowenberg test, the reduction of edema was recorded initially and on day 2, 4 and 7. Ultrasound was repeated after seven days. **Results** : Resolution of subjective pain was faster during the first three days and near absent at the end of the study period in group A ($p<0.001$). Objective pain seriously reduced in group A during the observation period while in group B decreased during the first three days almost by half but remained constantly present over the remaining days ($p<0.001$). The same was true for the measurement of leg circumference ($p<0.05$). There was no pulmonary embolism and progression of thrombus diameter. **Conclusion** : Pregnant women with proximal deep vein thrombosis may benefit from leg compression and early mobilization for a faster resolution of the signs and symptoms and this method does not seem to be an additional risk factor for pulmonary embolism. **Key words** : DEEP VEIN THROMBOSIS, PREGNANCY, COMPRESSION STOCKINGS

There are many changes in the hemostasis system during pregnancy that "shift" woman towards a hypercoagulable state. Levels of procoagulant proteins such as factor VII, VIII and fibrinogen increase with pregnancy. Of perhaps more important are the decreases in the natural anticoagulants to levels commonly associated with thrombosis. Decreased levels of antithrombin III are common. Protein S dramatically decreases in pregnancy to levels as low as 30 – 40% (1).

Clinical symptoms of deep venous thrombosis may be subtle and difficult to distinguish from gestational edema. Venous compression (Doppler) ultrasonography is the diagnostic test of choice because it is noninvasive, safe, and relatively inexpensive (2).

Deep vein thrombosis usually starts in the calf veins, from where it may extend to the proximal veins, and subsequently break free to cause pulmonary embolism. Anticoagulation is the mainstay of treatment of symptomatic DVT. Anticoagulation prevents further thrombus deposition, allows established thrombus to undergo stabilization and/or endogenous lysis, and reduces the risk of interval recurrent thrombosis.

The clinical investigations focused mostly on anticoagulant therapy disregarding the alleviation of symptoms and signs of deep vein thrombosis such as pain and edema.

## MATERIAL AND METHOD

We performed a prospective study including 32 consecutive pregnant women with acute proximal deep vein thrombosis admitted in "Dr. D. Popescu" Maternity Timişoara between January 2003 and December 2007. Objective diagnosis was made by color duplex ultrasound of the lower limbs. Positive diagnosis was based on lack of complete luminal obliteration following compression, flow void on color Doppler scans and lack of flow detection on spectral analysis.

All patients received anticoagulant therapy in therapeutic doses immediately the diagnosis was established.

Written informed consent was obtained from every patient and the study was approved by the local ethical committee.

In addition to heparin the patients received thigh-length leg compression with elastic bandages and were divided into two groups, group A consisted of 15 cases who underwent early mobilization with walking exercises and group B included 17 patients which were confined to the bed, placed in a 10° Trendelenburg position, but allowed to use the bathroom.

Monitoring covered the first 7 days of treatment and included color duplex ultrasound of the lower legs seven days later in order to document the evolution of thrombosis. We used compression ultrasound to localize the tip of the thrombus and to measure its distance from the saphenofemoral junction. The presence of edema was checked at the initial examination and on day 2, 4 and 7 measuring the maximal and the minimal circumference of each leg and averaged, at ten minutes after the bandages were removed. The difference between the legs expressed in millimeters was taken as parameter for edema.

Subjective leg pain was monitored using a visual-analog scale (VAS) note from 0 to 10 where 0 signified no pain and 10, the worse pain (3).

DVT related calf pain was evaluated using the Lowenberg provocation test (4), both on daily basis. The Lowenberg-test was performed placing a cuff around both calf and pressure applied. The pressure causing pain was recorded in mmHg and we calculate the difference between the healthy leg and the other with thrombosis.

Statistical analysis was performed using SPSS, the treatment effects were compared between the two groups using Mann-Whitney test and the median values were listed in the graphs.

## RESULTS

The demographic and clinical characteristics of the two groups were comparable (Table I).

Subjective pain showed similar severity initially in both groups but the resolution was faster during the first three days and near absent at the end of the study period in group A with early mobilization (Fig. I). Results of Day 1, Day 2, Day 3, Day 5, Day 6 showed a extremely significant statistical difference between A and B groups ($p<0.001$). Day 4 ($p=0.002$, $\text{alpha}=0.01$) and Day 7 ($p=0.006$, $\text{alpha} = 0.01$).

TABLE I

**Demographic data**

| | Group A (15cases) | Group B (17 cases) |
|---|---|---|
| **Age** | 23<br>(range 19-34) | 22<br>(range 20-35) |
| **Parity** | 2 (range1-3) | 2 (range1-3) |
| **Gestational age** | 34<br>(range28-38) | 35<br>(range 27-39) |

Objective pain obtained by the application of pressure reduced dramatically in group A during the observation period while in group B confined to bed decreased during the first three days almost by half but remained constantly present over the remaining days (Fig. 2). Data from Day 1 to Day 7 revealed statistical significant difference between A and B groups ($p<0.001$).

Edema resolution showed a similar linear pattern in both groups (Fig. 3) probably due to compression, but mobilization still contributed to a statistical significant reduction in group A, Day 2 ($p=0.023$, $\text{alpha}=0.05$), Day 4 ($p=0.001$, $\text{alpha}=0.01$) and Day 7($p=0.021$, $\text{alpha}=0.05$).

Color duplex scanning of the lower limbs was repeated by the same sonographer. We did not have any cases of iliac vein thrombosis and no pregnant woman developed extension of the thrombus.

## DISCUSSIONS

Acute proximal DVT during pregnancy is a potential life threatening condition because of its major complication, pulmonary embolism caused by the mobilization of a thrombus, therefore confinement to bed and complete immobilization appeared as a logical treatment option and was never challenged until recently.

In present, the efficacy of anticoagulant treatment is so high, that the risk of thrombosis recurrence or pulmonary embolism decreased dramatically, but optimal treatment of the signs and symptoms of DVT during pregnancy is based mostly on extrapolated data from studies on nonpregnant patient and expert opinion (5).

The use of compression stocking was proved in several studies to reduce the incidence of the post-thrombotic syndrome by half even when started about one month after the diagnosis (6). The benefit appears to be caused by a reduction of venous flux and not to an effect on the thrombi. Another study revealed no benefit of wearing compression stocking when started after one year (7).

Our study focused on alleviation of these signs and symptoms using leg compression and early mobilization and on the other hand leg compression and bed rest. DVT related subjective and objective pain decreased faster with compression and mobilization as well as the degree of edema compared with bed rest, and the ultrasound and clinical follow up showed no increase of pulmonary embolism symptoms or extension of thrombosis, results which are in concordance of other studies (8,9).

The only benefit reported by patients with bed rest was the subjective pain decrease which may be explained by not walking, while the group with early mobilization had a faster reduction of congestion and probably the associated inflammation.

We could not evidence a faster resolution of thrombi in group A like other studies do (10), because the observation period was probably too short, but we observed a better recanalisation of the thrombus that could not be quantified objectively.

## CONCLUSIONS

Our study showed that pregnant women with proximal deep vein thrombosis may benefit from leg compression and early mobilization for a faster resolution of the signs and symptoms and this method does not seem to be an additional risk factor for pulmonary embolism.

## REFERENCES

1. Bremme K.A., Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003 ; 16 : 153-168.
2. Dresang LT, Fontaine P, Leeman L, King VJ, Venous thromboembolism during pregnancy. *Am Fam Physician* 2008 ; 77 (12) : 1709-1716.
3. Goddard G, Karibe H, McNeill C. Reproducibility of visual analog scale (VAS) pain scores to mechanical pressure. *J Craniomandib Pract* 2004 ; 22 : 250-256.
4. Lowenberg RL. Early diagnosis of phlebothrombosis with the aid of a new clinical test. *JAMA* 1954 ; 155 : 1566-1567.
5. Greer IA, Thomson AJ. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium : acute management. *Guidelines and Audit Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* 2007.Guideline no. 28.
6. Blattler W, Blattler IK. Methods and compliance with leg compression for the treatment of symptoms of acute deep vein thrombosis. *Phlebologie* 2001 ; 30 : 145-149.
7. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal vein thrombosis. *Lancet* 1997 ; 349 : 759-762.
8. Schellong SM, Schwarz T, Krapp J et al. Bed rest in deep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : Suppl : 127-129.
9. Aschwanden M, Labs KH, Engel H et al. Acute deep vein thrombosis : early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001 ; 85 : 42-46.
10. Partsch H, Blattler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000 ; 32 : 861-869.

## NOUTĂŢI

### NIVELUL BILIRUBINEI SERICE LA PACIENŢII CU SEPSIS INTERNAŢI ÎN ATI ŞI SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ

Hiperbilirubinemia este o complicaţie frecventă a sepsisului. Aceasta poate induce inflamaţie şi apoptoză. Astfel s-a lansat ipoteza că nivelul crescut al bilirubinei la pacienţii internaţi în terapie intensivă contribuie la sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) secundar sepsisului. Este un studiu prospectiv efectuat de un colectiv de la Harvard pe 1006 pacienţi cu sepsis la care s-a determinat bilirubinemia la internarea în terapie intensivă. La cei ce au dezvoltat sindrom de detresă respiratorie acută s-a dozat bilirubinemia prospectiv pe o perioadă de 28 zile. S-au determinat şi efectele factorilor clinici sau variaţiile genice (variante ale genei UGT1A1). Au fost urmărite riscul de a dezvolta SDRA si mortalitatea. Pe o perioadă de urmărire de 60 zile, 326 pacienţi cu sepsis au dezvoltat SDRA, dintre care 144 au decedat din această cauză. Rata hiperbilirubinemiei ($>2,0$ mg/dL) a fost mai mare la pacienţii cu SDRA decât la cei fără : 22,4% versus 14,1% ($p=0,002$). Pentru fiecare creştere a bilirubinemiei cu 1,0 mg/dL riscul de a dezvolta SDRA creşte cu 7%, iar mortalitatea prin SDRA cu 20% la 28 zile şi cu 18% la 60 zile. Comparând pacienţii cu bilirubinemia $< 2,0$mg/dL cu cei cu hiperbilirubinemie, aceştia din urmă au un risc mai mare de a dezvolta SDRA, constatându-se şi o mortalitate mai mare la 28 ($OR=2,24$ ; $p=0,020$) si 60 zile ($OR=2,09$ ; $p=0,020$). În SDRA secundar sepsisului s-a constatat că bilirubina serică a fost semnificativ mai mare la „nonsupravieţuitori" decât la supravieţuitori. În concluzie, în sepsis, nivelurile crescute ale bilirubinei serice dozate la internarea în terapie intensivă sunt asociate cu dezvoltarea ulterioară a SDRA şi cu creşterea mortalităţii (Zhai R, Sheu C, Su L, et al. Serum billirubin levels on ICU admission are associated with ARDS development and mortality in sepsis. *Thorax* ,2009 ; 64 : 784-790).

*Ioana Dana Alexa*

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***CHIRURGIE***

**ARTICOLE ORIGINALE**

# STUDIU PRIVIND DIAGNOSTICUL CLINIC ŞI PARACLINIC AL ENDOMETRIOZEI PELVINE

**R. Socolov[1], Şt. Buţureanu[1], Allia Sindilar[1], Alina Luchian[1], Simona Marcus[1], Laurette Cozma[2]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Departamentul de Obstetrică Ginecologie
2. Institutul de Igienă şi Sănătate Publică Iaşi

CLINICAL AND PARACLINICAL DIAGNOSIS OF PELVIC ENDOMETRIOSIS. CLINICAL STUDY (Abstract) : Pelvic endometriosis is a difficult diagnosis in gynecological practice, due to different symptoms and advanced stages in which the patients arrive to us. **Material and method** : This study retrospectively analyses 73 cases of confirmed endometriosis admitted in our service during 5 years. We gathered information about their clinical data and diagnosis, and intraoperative laparoscopic or laparotomic findings. **Results** : The majority of our cases were in the 3rd age decade (52%). The clinical symptoms were : infertility (34%), pelvic or abdominal pain (71%), vaginal bleeding (14%), or an accidental finding after laparotomy or laparoscopy for other reasons( 7%). The intraoperative evaluation of the cases showed : endometrial genital foci in 59%, with half of them located at the ovary ; extragenital sites in 30 cases (bladder- 4 cases, Douglas pouch 19 cases, abdominal wall 5 cases, para-cervix 2 cases). Associated pathology included : adhesions in 46%, retroverted uterus in 15%, ovarian non endometriotic cysts (18%), polycystic ovaries (12%) and tubal pathology (6%). **Conclusion** : Our study confirm the difficulty of a clinical diagnostic of endometriosis, but the main symptoms remain infertility and pelvic-abdominal pain. The laparoscopy or laparotomy were the main tools for the diagnostic and management of our cases. **Key words** : ENDOMETRIOSIS, LAPAROSCOPY, INFERTILITY, PELVIC PAIN

Endometrioza este definită ca implantarea de ţesut cu epiteliu glandular de tip endometrial şi celule stromale în afara uterului. Majoritatea autorilor adaugă la această definiţie caracterul funcţional al implantelor endometriozice. Este o boală benignă deşi endometrul capătă caracterul patologic de a migra, de a se implanta, creşte şi dezvolta în alte zone decât cele genetic stabilite.

Cel mai frecvent această localizare priveşte ovarele, peritoneul pelvin, şi trompele. În 75% din cazuri endometrioza externă afectează componente ale aparatului genital (uter, trompe, ovare, ligamentele largi, rotunde şi utero-sacrate). Restul de 25% din cazuri se referă la implicarea unor regiuni extragenitale intra şi extraperitoneale.

Această afecţiune reprezintă **o problemă majoră de sănătate** ea afectând circa 10-15% din femeile de varsta reproductiva prin diversele sale manifestari (1). După Pauerstein, în fiecare an în SUA 4 femei din 1000 cu vârste de 15-64 ani sunt spitalizate pentru endometrioză.

Studiul nostru a urmărit identificarea datelor clinice relevante, şi precizarea valorii examenelor paraclinice, prin analiza retrospectivă a cazurilor înregistrate pe parcursul a 5 ani în serviciul nostru.

## MATERIAL ŞI METODĂ

Pe parcursul a 5 ani (2003-2007) în Spitalul de Obstetrică Ginecologie Elena Doamna Iaşi au fost diagnosticate cu endometrioză externă pelvină un număr de 73 cazuri.

Criteriile de includere în analiza noastră au fost:

- prezenţa datelor clinice relevante (vârsta, acuzele la internare, antecedentele obstetricale şi patologice), diagnosticul la internare
- date suficiente despre descrierea intraoperatorie (prin laparoscopie sau laparotomie) a localizării, aspectului şi extensiei leziunilor de endometrioză
- precizarea patologiilor asociate non endometriozice

Nu au fost incluse paciente la care diagnosticul de endometrioză nu a fost confirmat intraoperator, şi eventual anatomopatologic. Datele au fost interpretate statistic, din punct de vedere al frecvenţei şi semnificaţiei statistice.

## REZULTATE

1. Vârsta pacientelor: majoritatea cazurilor în a treia decadă de viaţă (38 cazuri, deci 52%).

2. Diagnosticul la internare a fost reprezentat de:

- infertilitate (34%)
- dureri abdominale şi pelvine (71%)
- sângerări vaginale (14%)
- alte diagnostice, endometrioza nefiind suspectată clinic, ci descoperită intraoperator (7%). Astfel de diagnostice au cuprins: fibrom uterin, sarcina extrauterină, boala inflamatorie pelvină.

3. Antecedentele heredocolaterale sau personale nu au fost semnificative, cu excepţia prezenţei avorturilor la cerere în istoricul obstetrical al pacientelor în 65% din cazuri.

4. Descrierea intraoperatorie a arătat următoarele localizări ale leziunilor endometriozice:

- localizări genitale: 43 cazuri (59%) din care jumătate fiind localizări ovariene sub formă de chisturi endometriozice
- localizări extragenitale în 30 cazuri:
  - vezica urinară 4 cazuri
  - fundul de sac Douglas 19 cazuri
  - peretele abdominal 5 cazuri, inclusiv 2 cazuri cu localizare la nivelul cicatricii cutantate după cezariană
  - parametre 2 cazuri
- În privinţa leziunilor asociate acestea au fost reprezentate de:
  - aderenţe 46% cazuri
  - uter retroversat 15%
  - chisturi non endometriozice de ovar 18%
  - ovare micropolichistice 12%
  - patologie tubară (inclusiv sarcina extrauterină) 6%

5. Cazurile au fost abordate prin intervenţie clasică (laparotomie) şi prin laparoscopie.

Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă în toate cazurile, şi diagnosticul a fost confirmat pe piesele operatorii de anatomia patologică.

## DISCUŢII

Endometrioza este o afecţiune dificil de identificat clinic şi prin mijloacele paraclinice uzuale.

### Diagnostic clinic

Peste 25% din pacientele cu endometrioză sunt asimptomatice. Iar simptomele necaracteristice fac ca diagnosticul afecţiunii să fie întârziat în medie cu 6,7 ani (Norvegia) (2), sau cu 8-12 ani în Marea Britanie şi SUA (3). Intârzierea este mai mare dacă simptomele dominante sunt legate de durere, faţă de cele cu infertilitate (4).

Manifestările clinice ale endometriozei sunt, aşa cum s-a mai menţionat, legate de durere şi sterilitate. Astfel, afecţiunea este identificată în 30% din cazurile de infertilitate, şi 10-70% din pacientele cu algii pelvine. Alte manifestări sunt dispareunia, hipofertilitatea, dismenoreea (5).

Un studiu larg efectuat de Pugsley et al. (6) a arătat mai multe categorii de simptome legate de durere:

a) cele caracteristice endometriozei: dismenoree, dispareunia profundă, dureri pelvine cu caracter ciclic;
b) simptome asociate necaracteristic: sângerări neregulate, micţiuni dureroase, hematurie menstruală, defecaţii dureroase;
c) simptome nespecifice: distensie abdominală, sângerări rectale nelegate de hemoroizi sau fisuri anale, dureri ciclice extrapelvine;
d) alte simptome ginecologice: sângerări post-coitale, simptome pseudomenopauzale, sindrom premenstrual, simptome de tipul colon iritabil.

În privinta asocierii cu infertilitate, Strathy et al. au comunicat un factor de risc de 20 ori pentru femeile cu endometrioză faţă de cele fără această patologie (7). Şi Hughes et al. au arătat o rată medie de fertilitate lunară de 2-10% la pacientele cu endometrioză, faţă de 15-20% în populaţia generală (8).

Examenul clinic al pacientei cu endometrioză nu este relevant. Următoarele aspecte pot fi însă subliniate:

a) pacientele au un indice de masă corporală inferior celui din populaţia generală (9);
b) modificările de consistenţă a fundului de sac vaginal posterior, sau prezenţa de noduli la acest nivel;
c) mase anexiale cu mobilitate diminuată.

Examinarea atentă în cursul tuşeului digital a stării ligamentelor utero-sacrate este esenţială (10). Prezenţa de noduli la acest nivel este sugestivă pentru afecţiune, şi probabil forme mai severe. Se pune în discuţie dacă examinarea în cursul menstruaţiei este mai relevantă pentru nodulii de endometrioză situaţi la nivelul fundului de sac posterior- cel puţin această concluzie este sugerată de puţinele studii existente (11,12).

### Diagnostic paraclinic

Singurul examen care pune cu certitudine diagnosticul de endometrioză este cel anatomo-patologic, după confirmarea prin laparoscopie. Până la explorarea laparoscopică, dintre metodele imagistice, singurele cu o oarecare valoare diagnostică sunt ecografia, CT şi RMN. Dozările anumitor markeri au fost considerate ca elemente specifice pentru endometrioză, dar studiile din literatură nu au confirmat aceste supoziţii.

Ecografia rămâne primul examen de recomandat în faţa suspiciunii de endometrioză, fiind ieftină, neinvazivă, accesibilă şi relativ sensibilă. Pentru chistul ovarian endometriozic, diagnosticul este facil, fiind descris ca o formaţiune hipoecogenă omogenă în forma sa tipică. Dar în alte situaţii, diagnosticul poate fi mai dificil: pereţi mai groşi, prezenţa de cheaguri în interior, sediment etc. Utilizarea examenului Doppler color precizează absenţa ecourilor vasculare în interiorul formaţiunii (13). Recomandările ESHRE (12) precizează că ecografia transvaginală nu are valoare în diagnosticul endometriozei pelvine peritoneale.

CA-125 este un marker de tip glicoproteic de greutate moleculară mare, produs de celule normale şi de epiteliul celomic. În ţesuturile adulte, CA-125 este detectat în epiteliu celomic şi neoplazic de la nivelul endometrului, endocervixului, celulelor tubare, sau celulelor cancerelor epiteliale ovariene. Prezenţa sa în focarele endometriozice în concentraţii mai mari decât în endometrul normal s-ar explica prin asocierea reacţiilor inflamatorii. Identificarea antigenului se poate realiza din lichidul peritoneal şi din sânge. Unii autori susţin că nivelul peritoneal este crescut în cazul leziunilor superficiale, în timp ce leziunile profunde endometriozice s-ar însoţi de nivele crescute serice (14). Specificitatea CA-125 în endometrioză este raportată în jur de 80% (15); dar recomandările ESHRE atrag atenţia că laparoscopia menţine valori de diagnostic superioare. Aşadar, dacă prin sensibilitatea sa, acest marker nu este util pentru diagnostic, fiind crescut şi în situaţii fără endometrioză, prin specificitate poate fi util pentru monitorizarea evoluţiei sub tratament şi diagnosticarea recidivelor. După diverşi autori, nivelul CA-125 ar creşte la 3-6 luni posttratament (14).

## CONCLUZII

- Endometrioza a determinat infertilitate şi/sau durere cu localizare abdomino-pelvină cu caracter imprecis.
- Examenul ecografic, chiar efectuat cu sonda vaginală, a fost relevant doar pentru localizarea ovariană sub formă de chisturi endometriale.
- Doar explorarea intraoperatorie permite identificarea leziunilor din punct de vedere a localizării, extensiei, şi gravităţii. Din păcate, stadializarea propusă de American Fertility Society (AFS) nu a intrat în practica uzuală la noi.
- Leziunile asociate au fost mai ales reprezentate de aderenţe, pe care mulţi autori le consideră consecinţa posibilă a endometriozei.

Studii cu caracter prospectiv în desfăşurare vor ajuta la precizarea elementelor de epidemiologie şi de risc, ca şi rolul a diverse mecanisme patogenice implicate.

## MULŢUMIRI

Autorii doresc să precizeze că acest articol este urmare a grantului CNCSIS tip IDEI 61/2007, obţinut de U.M.F. Iaşi - director grant Dr. Răzvan Socolov.

## BIBLIOGRAFIE

1. Nisolle M, Alvarez ML, Colombo M, Foidart JM. Pathogenese de l'endometriose. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35: 898-903.
2. Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 649-653.
3. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and UK. *Hum Reprod* 1996; 11: 878-880.
4. Arruda MS, Petta CA, Abrao MS, Benetti Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brasilian women. *Hum Reprod* 2003; 18: 756-759.
5. D'Hooge TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21: 243-254.
6. Pugsley Z, Ballard K. Management of endometriosis in general practice: the pathway to diagnosis. *Br J General Pract* 2007; 57: 470-476.
7. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38: 667-672.
8. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993; 59: 963-970.
9. Hediger ML, Hartnett HJ, Buck Louis GM. Association of endometriosis with bodz siye and figure. *Fertil Seril* 2005; 84: 1366-1374.
10. O'Callaghan D. Endometriosis - an update. *Austral Fam Physician* 2006; 35: 864-867.
11. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA 125 concentration. *Fertil Steril* 1996; 65: 280-287.
12. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reprod* 2005; 20: 2698-2704.
13. Balleyguier C. Imagerie de l'endometriose. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32: 4S5-4S10.
14. Ferreira do Amaral V, Ferriani RA, de Sa MFS et al. Positive correlation between serum and peritoneal fluid CA-125 levels in women with pelvic endometriosis. *Sao Paulo Med J* 2006; 124: 223-227.
15. D´Hooge T, Hill J. Endometrioza. In: Berek JS editor. *Novak Ginecologie*. ed. 12-a. Bucureşti: Ed. Callisto, 1999, 887-915.

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***CHIRURGIE***

**ARTICOLE ORIGINALE**

# SONOHISTEROSALPINGOGRAFIA VERSUS HISTEROSALPINGOGRAFIA ÎN EVALUAREA INFERTILITĂŢII DE CAUZĂ UTERINĂ ŞI TUBARĂ

**Demetra Socolov[1], Ivona Anghelache Lupaşcu[1], Elena Danciu[1], B. Doroftei[1], Iuliana Boian[1], L. Boiculese[2], Petronela Pintilie[1], Nora Miron[1]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Departamentul de Obstetrică - Ginecologie
2. Disciplina de Informatică

SONOHYSTEROSALPINGOGRAPHY VERSUS HYSTEROSALPINGOGRAPHY IN THE EVALUATION OF UTERINE AND TUBAL INFERTILITY (Abstract): **Objective**: The evaluation of the role of sonohysterosalpingography with saline with air as a contrast solution (HYCOSY), in the assessment of uterine cavity and tubal patency, versus hysterosalpingography (HSG) and laparoscopy with dye test combined with hysteroscopy. **Material and method**: Prospective study of 95 infertility patients, with ages 25-40 years (median 31), in which HYCOSY was compared with HSG regarding the diagnostic acuracy for uterine cavity pathology and tubal patency, and compared to laparoscopy with dye test combined with hysteroscopy as gold standard. **Results**: The sensibility, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for the diagnostic of uterine cavity pathology was: HYCOSY versus hysteroscopy of 72.1%, 96.15%, 93.93% and 80.64% respectively; HSG versus hysteroscopy was 83.3%, 60.7%, 63.6% and 81.6%; both methods combined versus hysteroscopy 95.34%, 61.53%, 67.21% and 94.11%. The same parameters for the tubal patency were: HYCOSY versus dye test laparoscopy 81.39%, 87.69%, 67.30% and 97.79%; HSG versus dye test laparoscopy 61.9%, 85.3%, 56.5% and 87.9%; both methods combined versus dye test 86%, 76%, 52.9% and 94.6%. **Conclusion**: HYCOSY can be used in combination with HSG for selecting the patients that need further more invasive investigations, in order to describe uterine and tubal pathology. **Key words**: HYSTEROSALPINGOGRAPHY, HYSTEROSALPINGO-CONTRAST SONOGRAPHY HYCOSY, INFERTILITY, TUBAL PATENCY

Infertilitatea este o afecţiune frecventă, întâlnită la 15-20% din cupluri.Cauzele ei sunt multiple si deseori asociate, obstrucţia uneia sau a ambelor trompe fiind responsabilă de 30-50% din cazuri, iar patologia uterină (congenitală sau dobândită) este implicată in alte 10% din cazuri (1).

Proporţia de cazuri cu infertilitate tubară continuă să crească prin creşterea prevalenţei salpingitelor, a sarcinilor extrauterine si datorită faptului că explorarea trompelor prin celioscopie se face tot mai frecvent (2).

În acest context, alături de tehnica clasică de evaluare a permeabilităţii tubare-Histerosalpingografia (HSG), care are limitele ei, şi tehnica invazivă (celioscopia cu cromotubaţie), sonohisterosalpingografia cu ser fiziologic ca agent de contrast (hysterocontrastsonography-HYCOSY) este o metodă de ambulator, care vine să completeze ecografia endovaginală standard în evaluarea patologiei cavităţii uterine şi permeabilităţii tubare.

## OBIECTIV

HYCOSY este comparat cu HSG din punct de vedere al sensibilităţii şi specificităţii in aprecierea permeabilităţii tubare, prin raportare la rezultatele laparoscopiei cu cromotubaţie, considerată ca standard.

## MATERIAL ŞI METODĂ

Este vorba de un studiu prospectiv, secvenţial, efectuat pe 95 paciente evaluate pentru infertilitate în Clinica a II$^{-a}$ Obstetrică Ginecologie UMF Iaşi, într-o perioada de 12 luni (octombrie 2007-octombrie 2008).

Tuturor acestor paciente li s-a propus un protocol minim de investigaţii iniţial care include: explorarea ovulaţiei prin dozări hormonale şi monitorizare ecografică; spermograma +/-spermocultura; analize microbiologice pentru *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*; explorarea permeabilităţii tubare prin: histerosalpingografie, histerosonosalpingografie cu ser fiziologic simplu pentru cavitatea uterină şi barbotat cu aer pentru pasajul tubar urmate de laparoscopie cu cromotubaţie.

Criterii de includere:

- infertilitate datând de minim 1 an;
- vârsta pacientelor între 18 şi 44 ani
- absenţa semnelor clinice de boală inflamatorie pelvina acută şi VSH< 10 mm/h;

Criterii de excludere:

- pacientele care nu au completat întreg bilanţul explorator propus mai sus
- paciente cu BIP acut sau VSH> 10 mm/h, care au fost mai întâi tratate
- paciente cu antigen *Chlamydia* sau culturi pozitive pentru *Mycoplasma /Ureaplasma*, care au primit întâi tratament.

Pacientele au efectuat HYCOSY sau HSG ca primă investigaţie, dar la o distanţă de cel mult 2 luni între cele 2 metode, dupa care au efectuat laparoscopia cuplată cu o histeroscopie diagnostică, la o distanţă de maxim 6 luni de la prima.

Toate cele 3 metode : HYCOSY, HSG şi laparoscopia s-au efectuat în faza foliculară a ciclului menstrual.

HSG s-a efectuat injectând prin aparatul Schultze, Iohexolum(Omnipaque)®.

HYCOSY s-a efectuat folosind un cateter cu balonaş model COOK, prin care s-a injectat o substanţă de contrast negativă pentru cavitatea uterină - ser fiziologic simplu şi o substanţă de contrast pozitivă pentru evidenţierea pasajului tubar - ser fiziologic barbotat cu aer.

HYCOSY s-a realizat pe un aparat GE-Voluson 730PRO, cu sondă endovaginală de 7MHZ, folosind modul B, sistemul CINE-LOOP pentru înregistrarea pasajului tubar, şi modul 3D-triplanar pentru cavitatea uterină.

Rezultatele au fost prelucrate statistic folosind softul SPSS. Permeabilitatea tubară, aspectul cavităţii uterine, au fost evaluate prin cele 2 metode (HSG si HYCOSY) şi rezultatele au fost raportate la metoda standard (histeroscopia cuplată cu laparoscopia cu dye test) pentru fiecare trompă în parte, calculând sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă (VPP) şi valoarea predictivă negativă (VPN).

## REZULTATE

Au fost luate în studiu 95 paciente cu vârste cuprinse între 25 şi 40 ani, cu mediana de 31 ani.

Dintre ele, 48 paciente au prezentat sterilitate primară şi 47 sterilitate secundară.

Durata perioadei de infertilitate declarată a variat între 1 şi 14 ani cu o mediană de 3 ani.

Analiza comparată a rezultatelor celor 3 metode indică următoarele rezultate:

În cazul HYCOSY inserţia cateterului a fost uşoara în 70 cazuri (73,7%) şi dificilă în 25 cazuri (26,3%), necesitând aplicarea unei pense de col Pozzi. Inserţia dificilă a cateterului s-a asociat cu un număr mai mare de cazuri de utere cu poziţii patologice (retroversie retroflexie, laterodeviaţie, hiperanteversie). (testul Chi-pătrat $\chi^2$, cu p=0.025).

TABELUL I

**Caracteristicile clinice ale pacientelor evaluate**

| Nr crt | parametrul | mediana | limitele de variaţie (minim şi maxim) |
|---|---|---|---|
| 1 | vârsta | 31 | 25-40 |
| 2 | nr ani de infertilitate | 3 | 1-14 |
| 3 | paciente cu infertilitate primară(%) | 50,5% (n=48) | 0-5 |
| 4 | paciente nulipare(%) | 84,2%(n=80) | 0-2 |

O altă problemă o constituie colurile incompetente la care balonasul umflat chiar peste limita recomandată, nu asigură etanşeitatea cavităţii uterine, iar timpul tubar nu se poate realiza. Umflarea balonaşului cateterului Cook cu 1 mL ser fiziologic (conform instrucţiunilor), nu a asigurat etanşeitatea cavitaţii uterine în 15 cazuri, situaţie în care s-a mai injectat 1 mL ser. Umflarea in exces a balonaşului poate cauza durere, spasm tubar sau ruperea balonaşului. Dar chiar şi în astfel de situaţii, lichidul poate reflua pe lângă cateter din cauza unui col incompetent, mai frecvent la multipare sau la persoanele cu avorturi în antecedente. În lotul de studiu am întâlnit 2 astfel de cazuri, pentru care am folosit un cateter cu cupă cu vid, pentru HSG.

Volumul mediu de fluid injectat pentru timpul cavitar a avut media de 3,27 mL, (mediana 3) (cu limite cuprinse între 2-8 mL), iar pentru timpul tubar media a fost de 43,58 mL, (mediana 40) (cu limite 20-100 mL).

HSG nu s-a putut efectua în 2 cazuri, din cauza absenţei pasajului intrauterin al substanţei de contrast prin sinechie istmică sau spasm cervical. Pentru restul cazurilor, cavitatea uterină a fost normală în 38 cazuri (40,8%) şi a prezentat anomalii in 55 cazuri (59,2%) reprezentate de lacune fundice, istmice sau cornuale.

În HYCOSY, cavitatea uterină a fost normală în 62 cazuri (65,3%) respectiv patologică în 33 cazuri (34,7%).

Cavitatea uterină a fost normală la histeroscopie în 52 cazuri (54,7%) respectiv patologică in 43 cazuri (45,3%).

Pentru patologia cavităţii uterine (n=93 cazuri, cu 2 cazuri excluse prin eşecul metodei)-HSG a prezentat faţă de histeroscopia diagnostică:

- o sensibilitate de 83,3%
- o specificitate de 60,7%
- o VPP de 63,6%
- o VPN de 81,6%.
- o rată de concordanţă de 70,96%.

iar HYCOSY in raport cu histeroscopia diagnostică a prezentat:

- o sensibilitate de 72,1%
- o specificitate de 96,15%
- o VPP de 93,93%
- o VPN de 80,64%
- o rată de concordanţă de 85,26%

Cuplarea celor două metode HYCOSY şi HSG raportate la rezultatele histeroscopiei dau urmatoarele valori:

- sensibilitate-95,34%
- specificitate-61,53%
- VPP-67,21%
- VPN-94,11%
- concordanţa dintre cele 2 metode-76,84%

În ceea ce priveşte permeabilitatea tubară, s-au analizat în total permeabilitatea pentru 181 cazuri (9 trompe au fost extrase pentru sarcina extrauterină).

La HSG au fost evaluate n=178 trompe, (2 cazuri, respectiv 3 trompe, fiind absente chirurgical, nu au putut fi evaluate prin eşecul metodei). Dintre acestea, 46 au fost nepermeabile (25,84%) şi 132 au fost permeabile (74,16%).

La HYCOSY: (n=181): 52 trompe au fost nepermeabile (28,7%) şi 129 trompe au fost permeabile (71,3%).

La laparoscopie: 43 (23,8%) trompe sunt nepermeabile şi 138 (76,2%) permeabile.

HSG faţă de laparoscopia cu cromotubaţie are pentru permeabilitatea tubară o:

- sensibilitate - 61,90%
- specificitate - 85,3%
- VPP - 56,5%
- VPN - 87,9%
- concordanţa - 79,8%

HYCOSY faţă de laparoscopia cu cromotubaţie are pentru permeabilitatea tubară:

- o sensibilitate - 81,39%
- o specificitate - 87,68%
- VPP - 67,30%
- VPN - 93,79%
- concordanţa - 86,18%

Cele 2 metode cuplate, HYCOSY şi HSG faţă de laparoscopie au:

- o sensibilitate - 86%
- o specificitate - 76%
- VPP - 52,9%
- VPN - 94,6%
- concordanţa - 84,5%

## DISCUŢII

Unitatea noastră a introdus screeningul permeabilităţii tubare prin HYCOSY, în 2001 (3), pentru toate femeile cu infertilitate de peste 2 ani, metoda fiind inclusa în bilanţul de evaluare primară, alături de: monitorizarea ecografică a ovulaţiei, dozări hormonale în ziua a 3-a a ciclului, spermograma, histerosalpingografie si determinări microbiologice pentru *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* şi *Ureaplasma urealiticum*.

Această manevră precede histeroscopia şi laparoscopia cu cromotubaţie, care sunt metode invazive, pe care multe paciente au tendinţa să le refuze sau să le amâne prea mult.

Aceste paciente (n=135) au fost excluse din studiul de faţă, reţinând numai 95 femei care au efectuat bilanţul complet.

HYCOSY ar permite un triaj preoperator care ar împărţi pacientele în: paciente cu HYCOSY normal, care ar putea amâna sau chiar evita histeroscopia cuplată cu laparoscopia cu dye test, şi paciente cu HYCOSY anormal, prin depistarea unei patologii asociate care ar recomanda o intervenţie chirurgicală mai rapidă.

Ca argument că un HYCOSY normal ar permite amânarea sau chiar evitarea celioscopiei sunt datele existente în literatură (4) şi care afirmă că aproximativ 15% din pacienţi ar avea probleme tubare şi ca HYCOSY ar avea o VPP de 50% şi o VPN de aproape 100%. În acest caz, numărul de laparoscopii ar putea fi redus cu 70% şi aproximativ 50% din persoanele la care se efectuează laparoscopia ar avea o patologie tubară, dar am omite foarte puţine cazuri de ocluzie tubară care nu sunt trimise pentru laparoscopie.

Acest lucru trebuie verificat însa printrun audit intern pentru a vedea dacă este aplicabil şi condiţiilor din clinica noastră.

Pe lotul studiat, comparând HYCOSY cu laparoscopia cu dye test, VPP e de 67,30% iar VPN e de 93,79 %; comparând HSG cu laparoscopia cu dye test VPP= 56,5% şi VPN=87,9%, iar asocierea HYCOSY şi HSG raportate la celioscopia cu cromotubaţie dă un VPP de 52,9% şi un VPN=94,6%, deci destul de apropiat de 100% pentru a putea aplica algoritmul de mai sus, cu singurul amendament ca numărul de cazuri luat in studiu nu este foarte mare.

De asemenea, prin depistarea unei patologii asociate, necunoscută anterior (exemplu: aderenţe pelvine care se văd la sfârşitul manevrei HYCOSY datorită lichidului liber din Douglas), polipi, fibroame intracavitare, malformaţii uterine, chisti de endometrioza, HYCOSY precedată de ecografia simplă în 2D, poate selecta un grup de paciente la care intervenţia chirurgicală este absolut necesară.

În cazuistica prezentată am avut 3 cazuri de aderenţe pelvine evidenţiate în HYCOSY şi nebănuite la ecografia endovaginală simplă, toate confirmate la laparoscopie.

Mai rămâne de stabilit care este cauza lor şi dacă ele însele reprezintă o cauză de infertilitate.

Orice tehnică bazată pe ultrasunete care foloseşte agent de contrast în evaluarea permeabilităţii tubare se numeşte HYCOSY. Mediul de contrast poate realiza un contrast negativ (serul fiziologic) - folosit în evaluarea cavităţii uterine - sau un contrast pozitiv (serul fiziologic barbotat cu aer sau agenţi de contrast comerciali - cel mai folosit şi citat în literatură fiind Echovistul®-Scherring). Aceştia permit vizualizarea fluxului prin trompele Falloppe. La ora actuală există 3 agenţi de contrast recunoscuţi de Comunitatea Europeană: Sonovue®-Bracco; Optison®-Amerham şi Levovist®-ul de la Scherring.

Studiile din literatură citează o sensibilitate pentru evaluarea permeabilităţii tubare pentru HYCOSY cu agent de contrast echivalentă cu cea a HSG şi ceva mai bună decit pentru HYCOSY cu ser barbotat (5). Totuşi aceasta din urmă e mult mai ieftin şi în plus permite vizualizarea unui sindrom aderenţial datorită lichidului liber din Douglas de la sfârşitul intervenţiei. De asemenea, vizualizarea cavităţii uterine nu se poate face decât cu ser fiziologic (agent de contrast negativ), injectarea acestuia precedând administrarea substanţei de contrast (pozitiv).

De aceea, Lanzani (6) propune un algoritm în care utilizează substanţa de contrast (Sonovue®) doar la cazurile la care HYCOSY cu ser fiziologic a dat rezultat incert.

Deighert (7) prezintă dificultăţile tehnicii HYCOSY standard în 2D:

- Trompa Fallope nu poate fi văzută complet în nici un plan de scanare din cauza traiectului ei sinuos, vizualizarea întregii trompe întâlnindu-se în rare ocazii.
- pasajul mediului eco-pozitiv prin extremitatea fimbrială e dificil de a fi distins de intestinul din jurul trompei care are aceeaşi ecogenitate.
- în consecinţă numai extremitatea proximală poate fi vizualizată cu certitudine
- întreaga procedură HYCOSY cu evidenţierea pasajului prin ambele trompe trebuie efectuată în 10 min. deoarece amestecul omogen alb laptos de Ecovist îşi pierde proprietăţile ecogenice dacă stă mai mult. Încadrarea în acest interval e dificilă chiar şi pentru un ecografist experimentat. În acest caz, pasajul prin extremitatea liberă poate fi mai bine evidenţiat prin Power Doppler Immaging (Kupeisc (8)).

În cazul HYCOSY inserţia cateterului a fost uşoară în 70 cazuri şi dificilă în 25 cazuri, necesitând aplicarea unei pense de col Pozzi. Dificultatea la inserţia cateterului se poate asocia cu o orientare a uterului în hiperanteflexie sau retroversie, (asociere verificată în studiul nostru, p=0.025) sau cu un col mai stenozat, frecvent întâlnit la primipare. Soluţia constă în tracţiune cu pensa Pozzi în momentul inserţiei cateterului, dar acest lucru poate cauza durere şi spasm tubar.

Traiectul canalului cervical tatonat cu cateterul Cook a fost consemnat în fişa pacientei, acesta putând fi util mai târziu pentru tehnicile de procreaţie medical asistată.

Multe din femeile care au fost evaluate prin HYCOSY pot ajunge în final la inseminare intrauterină sau embriotransfer în urma unui ciclu de fertilizare în vitro. HYCOSY poate astfel oferi avantajul suplimentar al unei investigaţii preliminare al pasajului unui cateter hiperflexibil, de 5 Fr cu balon care funcţionează ca un triaj în cateterismul de ambulator, când conţinutul cateterului e mai puţin "preţios" (9,2).

## CONCLUZII

Avantajele HYCOSY faţă de HSG:

- evită mediul de contrast iodinat (alergen) şi expunerea la radiaţii ionizante, ceea ce limitează repetarea metodei la cel puţin 6 luni.

- permite pacientei să participe la efectuarea manevrei,vizualizând pasajul tubar, aspect imposibil în HSG
- oferă o sensibilitate şi specificitate comparabile cu HSG prin raportare la laparoscopia cu dye test, în analiza permeabilităţii tubare.
- efectele secundare cât şi comportamentul faţa de durere sunt comparabile

HYCOSY este deci o metodă acceptabilă de screening-ul de linia1, care să selecteze pacienţi la care investigaţii ulterioare, mai invazive, au şanse mari sa evidenţieze patologie tubară.

## MULŢUMIRI

Acest studiu a fost realizat cu ajutorul finanţării din partea CNCSIS, în cadrul proiectului IDEI nr 62/2007.

## BIBLIOGRAFIE

1. Watrelot A, Hamilton J, Grudzinskas JG. Advances in the assessment of the uterus and fallopian tube function.*Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003 ; 17 (2) : 187-209.
2. Hamilton JA, Larson AJ, Lower AM, Hasnain S, Grudzinskas JG. Routine use of saline hysterosonography in 500 consecutive, unselected, infertile women. *Hum Reprod* 1998 ; 13 (9) : 2463-2473.
3. Lupaşcu I, Vegheş S, Solomiţchi V, David C, Boian I. Sono-hysterosalpingography in the assessment of tubal infertility. *Rev Med Chir Soc Med Nat* 2003 ; 107 (4) : 841-845.
4. Killick SR. Hysterosalpingo contrast sonography as a screening test for tubal patency in infertile women. *J R Soc Med* 1999 ; 92 (12) : 628-631.
5. Boudghène FP, Bazot M, Robert Y et al. Assessment of fallopian tube patency by HyCoSy : comparison of a positive contrast agent with saline solution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 ; 18 (5) : 525-530.
6. Lanzani C, Savasi V, Leone FP, Ratti M, Ferrazzi E. Two-dimensional HyCoSy with contrast tuned imaging technology and a second-generation contrast media for the assessment of tubal patency in an infertility program. *Fertil Steril* 2008 ; (Epub ahead of print).
7. Deichert U, Schleif R, van de Sandt M, Juhnke I. Transvaginal hysterosalpingo-contrast-sonography (Hy-Co-Sy) compared with conventional tubal diagnostics. *Hum Reprod* 1989 ; 4 (4) : 418-424.
8. Kupesic S, Plavsic BM. 2D and 3D hysterosalpingo-contrast-sonography in the assessment of uterine cavity and tubal patency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007 ; 133 (1) : 64-69.
9. Ahinko-Hakamaa K, Huhtala H, Tinkanen H. The validity of air and saline hysterosalpingo-contrast sonography in tubal patency investigation before insemination treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007 ; 132 (1) : 8.

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009- vol. 113, nr. 3*

***CHIRURGIE*** **ARTICOLE ORIGINALE**

# LIMFADENECTOMIA ÎN CANCERUL ENDOMETRIAL

**D. Mihalcea, D. Aursulesei**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Generală
Clinica a IV-a Ginecologie

LYMPH NODE DISSECTION IN ENDOMETRIAL CANCER (Abstract) : Total abdominal hysterectomy(TAH) and bilateral salpingo-oophorectomy(BSO) have been the hallmarks of therapy for endometrial cancer. However, in the last years the significance of surgical staging is increasing ; pelvic lymph node dissection is an important part of surgical staging. **Material and method** : We have studied a cohort of 76 patients with endometrial cancer who underwent surgery in the 4th Gynecology Clinic of "Cuza Vodă" Hospital, Iaşi, between 1997-2008. Our purpose was to determinate the risk factors for lymph node invasion and the value of pelvic lymphadenectomy regarding both prognosis and therapeutic significance. **Results** : From the 76 cases, 39 underwent selective pelvine lymphadenectomy (51.31%). 48.86% of cases are in the first stage of neoplasia. Invazia cervicală este mai des întâlnită în cazul tumorilor slab diferenţiate, voluminoase, cu invazie miometrială profundă. 9.21% of cases had endocervical glands invasion and 18.42% presented glandular and stromal invasion. **Conclusion** : Lymphadenectomy is beneficial for prognosis and in some cases for therapy. **Key words** : ENDOMETRIAL CANCER, PELVIC LYMPHADENECTOMY, SURGICAL STAGING

Cancerul de endometru reprezintă după cancerul mamar, cea mai frecventă afecţiune malignă a aparatului genital feminin şi se clasează pe locul 4 dintre cancerele la sexul feminin, după cel mamar, pulmonar şi de colon. În 2008 numărul de cazuri nou apărute în S.U.A. a fost de 40.100 , iar numărul de decese prin cancer de endometru de 7470 /an.Tratamentul standard în cancerul endometrial a fost histerectomia totală cu anexectomie bilaterală. În 1973, Morow et al. (1), pe un lot de 369 de paciente cu cancer de endometru în stadiul I, au constatat că 39 (10,56%) aveau metastaze în ganglionii limfatici pelvini. Cercetările lui Creasman şi DiSaia (2) au subliniat importanţa stadializării chirurgicale în adenocarcinomul de endometru, care impune efectuarea histerectomiei totale cu anexectomie bilaterală (HT+AB), citologiei peritoneale, limfadenectomiei pelvine şi biopsiei de epiploon precum şi a leziunilor suspecte. Factorii de risc pentru prezenţa invaziei ganglionare sunt :

-invazia 1/3 externe a miometrului
-invazia endocervicală
-invazia spaţiului limfo-vascular
-histologie nefavorabilă ( grad de diferenţiere 2 şi 3, tipuri histologice agresive).

Din 1988, când FIGO a înlocuit stadializarea clinică cu cea chirurgicală s-a pus problema dacă limfadenectomia are doar utilitate prognostică sau şi terapeutică ; dacă iniţial s-a practicat limfadenectomia selectivă şi samplingul ganglionar, o serie de autori au recomandat chiar efectuarea limfadenectomiei sistematice, atât pentru ganglionii limfatici pelvini, cât şi pentru cei paraaortici (3).

## MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul studiat cuprinde 76 paciente operate în Clinica a IV-a Ginecologie a Spitalului "Cuza Vodă" Iaşi în perioada 1 ianuarie 1997- 1 august 2008. Au fost studiate date din foile de observaţie clinică, protocoalele operatorii şi buletinele de anatomie patologică. Diagnosticul de cancer endometrial s-a pus pe baza simptomelor, examenului clinic, echografiei endovaginale şi biopsiei de endometru prin metoda clasică( dilataţie şi chiuretaj uterin fracţionat) şi confirmat de examenul anatomopatologic. Diagnosticul de invazie ganglionară s-a stabilit pe baza examenului microscopic extemporaneu şi la parafină.

## REZULTATE

Din cele 76 de cazuri analizate, 39 au beneficiat de limfadenectomie pelvină selectivă (51,31%). Cel mai frecvent s-a practicat limfadenectomia pelvină dreaptă (32 cazuri, respectiv 82%), bilaterală (3 cazuri, respectiv 7,69%), stângă (1 caz, respectiv 2,56%) şi limfadenectomia cu examen anatomopatologic extemporaneu (3 cazuri, respectiv 7,69%).

Am constatat că limfadenectomia pelvină s-a impus ca practică de rutină în timp: astfel, dacă în intervalul 1997-2002, din 38 de cazuri 17 au beneficiat de biopsie ganglionară (44,73%), în a doua jumătate a intervalului studiat, respectiv în perioada 2003-2008, frecvenţa procedurii a fost de 57,89% din cazuri. Datele sunt concordante cu cele din literatură, care arată creşterea continuă a efectuării limfadenectomiei pelvine în managementul cancerului endometrial (4).

Numărul de ganglioni obţinuţi prin sampling a fost între 1 şi 7, cu o medie de 3 ganglioni. Au fost extirpaţi ganglionii măriţi de volum sau aleator când nu a existat adenopatie evidentă, de la nivelul vaselor iliace externe de obicei de pe partea dreaptă a pacientei, din cauza poziţiei operatorului. Nu s-a practicat limfadenectomia paraaortică. Nu există un consens în privinţa numărului optim de ganglioni care trebuie extirpaţi dar se consideră suficienţi 8-11 ganglioni (5,6,7,8).

Repartiţia cazurilor după tipul histologic este redată în tabelul I; se remarcă o incidenţă crescută a tipurilor histologice agresive (7,89%).

Stadializarea chirurgicală este reprezentată în tabelul II; se observă că un procent important din cazuri sunt în stadiu incipient( stadiul I = 48,68%).

Deşi vârsta medie la care apare cancerul de endometru este de 50-59 de ani, în lotul considerat 11,84% din paciente erau de vârstă sub 45 de ani, în concordanţă cu datele din literatură care indică o creştere a numărului de cazuri la vârste tinere (9). Circa o treime din paciente (30%) erau în premenopauză. De cealaltă parte, au existat 9 cazuri de paciente cu vârstă peste 70 de ani, la care datele existente in literatură sugerează că limfadenectomia este mai greu tolerată (10); la 5 dintre acestea s-a practicat limfadenectomia-biopsie, cu evoluţie postoperatorie favorabilă.

TABELUL I
**Tipuri histologice**

| Tip histologic | Nr cazuri |
|---|---|
| endometrioid | 47 |
| viloglandular | 5 |
| cu metaplazie scuamoasă | 4 |
| seros | 2 |
| cu celule clare | 1 |
| adenoscuamos | 3 |
| absenţa celulelor maligne | 14 |

**TABELUL II**
**Stadializarea chirurgicală**

| Stadiu | Nr cazuri |
|---|---|
| IA | 13 |
| IB | 16 |
| IC | 8 |
| IIA | 7 |
| IIB | 12 |
| IIIA | 4 |
| IIIC | 2 |

TABELUL III
**Riscul de diseminare limfatică**

| Invazie maximă | Ganglioni pelvini | Ganglioni paraaortici |
|---|---|---|
| Endometru | 1% | 1% |
| Miometru superficial | 5% | 1% |
| Miometru intermediar | 6% | 3% |
| Miometru profund | 25% | 17% |

TABELUL IV
**Invazia miometrială**

| Invazia miometrului | Nr cazuri |
|---|---|
| absentă | 13 |
| <50 % | 23 |
| >50% | 26 |

Riscul invaziei ganglionilor limfatici creşte direct proporţional cu invazia miometrului (11). Gradul invaziei miometriale este un indicator sensibil al virulenţei tumorale. Accesul la sistemul limfatic creşte odată cu invazia miometrului, de unde riscul de diseminare extrauterină şi recurenţe.

Riscul de diseminare limfatică în funcţie de invazia miometrului este prezentat în tabelul III.

Pe cazuistica noastră am constatat un număr mare de cazuri cu invazie miometrială semnificativă (peste 50%) - 26 cazuri, reprezentând 34,21% (tab. IV).

Invazia limfatică este în relaţie strânsă şi cu gradul de diferenţiere histologică (tab. V). În lotul analizat, repartiţia tumorilor după gradul de diferenţiere histologică pe piesa de histerectomie arată predominenţa gradelor de diferenţiere bun şi moderat (tab. VI). De remarcat totuşi un procent ridicat de tumori cu diferenţiere redusă (22,58%), care prezintă un risc semnificativ de diseminare limfatică în ganglionii pelvini, precum şi lomboaortici. Gradul de diferenţiere poate fi apreciat preoperator cu bună precizie prin biopsia de endometru, asfel încât se pot selecta cazurile la care limfadenectomia este necesară. În 55 de cazuri (7 - 2,36%) gradul de diferenţiere pe produsul de chiuretaj şi pe piesa de histerectomie au fost identice, în 5 cazuri gradingul pe piesa operatorie a fost mai ridicat, iar în 2 cazuri mai mic. Acurateţea examenului biopsic a fost influenţată şi de faptul că în unele cazuri pacientele proveneau din alte servicii. În 14 dintre cazuri cu biopsie pozitivă de endometru examenul piesei de histerectomie a arătat absenţa celulelor maligne.

TABELUL VI
**Gradul de diferenţiere**

| Grad de diferenţiere | Nr cazuri |
|---|---|
| G1 | 24 (38,7 %) |
| G2 | 24 (38,7 %) |
| G3 | 14 (22,58%) |

TABELUL V
**Invazia limfatică**

| Grading histologic | Ganglioni pelvini | Ganglioni paraaortici |
|---|---|---|
| G1 | 3% | 2% |
| G2 | 9% | 5% |
| G3 | 19% | 11% |

Localizarea tumorii la nivelul uterului este importantă: invazia istmului şi colului determină un risc crescut de metastaze ganglionare şi boală extrauterină. DiSaia et al. au arătat că, atunci când tumora afectează doar fundul uterului, frecvenţa recurenţelor este de 13%, în timp ce afectarea istmului/colului creşte riscul la 44% (12).

Invazia cervicală este mai des întâlnită în cazul tumorilor slab diferenţiate, voluminoase, cu invazie miometrială profundă. În lotul nostru 9,21% din cazuri au prezentat invazie la nivelul glandelor endocervicale, respectiv 18,42% invazia glandulară şi stromală. Biopsia de endometru prin chiuretaj uterin fracţionat furnizează informaţii valo-

TABELUL VII
**Motivele neefectuării limfadenectomiei**

| Motivele renunţării la limfadenectomie | Nr cazuri |
|---|---|
| Obezitate excesivă | 8 |
| Condiţii intraoperatorii dificile | 6 |
| Vârstă avansată | 4 |
| Status biologic precar | 3 |

roase despre invazia cervicală, la cazurile respective limfadenectomia fiind obligatorie (13).

Într-o serie de cazuri din lotul analizat s-a renunţat la practicarea limfadenectomiei din motivele prezentate în tabelul VII.

În plus, la cazurile cu grad 1 de diferenţiere şi absenţa invaziei miometriale sau cu invazie minimă, apreciate pre- sau intraoperator, se poate renunţa la limfadenectomia pelvină (11,15,16).

În lotul nostru, din 39 de cazuri la care s-a practicat limfadenectomia selectivă, în 2 cazuri (5,1%) s-a identificat adenopatie malignă: un caz cu cancer seros papilar cu diferenţiere redusă (G3) şi altul cu cancer adenoscuamos cu diferenţiere G1, ambele cu invazie miometrială profundă ( >50%).

În ceea ce priveşte beneficiul terapeutic al limfadenectomiei, acesta este interpretat contradictoriu de diferiţi autori: unii nu constată beneficii terapeutice (17), alţii le susţin (18) iar alţii sunt de părere că beneficiile limfadenectomiei sunt reale pentru anumite stadii (de exemplu stadiul Ic grad 3) (17).

## CONCLUZII

1. Limfadenectomia este un element important în stadializarea chirurgicală a cancerului de endometru.
2. Disecţia ganglionară este obligatorie în prezenţa factorilor de risc: invazia miometrială profundă, tipuri histologice agresive, tumori cu diferenţiere redusă, cazuri în care disecţia trebuie să fie sistematică.
3. În cazul tumorilor în stadiu incipient cu factori prognostici favorabili se poate renunţa la extirparea ganglionilor.
4. Beneficiul limfadenectomiei este cert din punct de vedere prognostic şi posibil în anumite cazuri din punct de vedere terapeutic.

## BIBLIOGRAFIE

1. Morow CP, DiSaia PJ, Townsend DE. Current management of endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1973; 42: 399-405.
2. Creasman WT, DeGeest K, DiSaia PJ, Zaino RJ. Significance of true surgical pathologic staging: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (1): 31-34.
3. Onda T, Yeshikawa H, Mizutani K et al: Treatment of node positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer* 1997; 75: 183-187.
4. Smith DC, MacDonald OK, Lee CM. Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance,epidemiology and end results analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 255-261.
5. Chi DS,Barakat RR, Palayekar MJ. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patient with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 269-273.
6. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3668-3675.
7. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high risk histology. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 92-97.
8. Nijman HW, Kalifa M, Covens A. What is the number of lymph nodes required for an "adequate" pelvic lymphadenectomy? *Eur J Gynecol Oncol* 2004; 25: 87-89.
9. Pricop M, Mihăilescu A, Bendescu M. Carcinomul endometrial la cazuri cu vârste sub 45 de ani. *Rev Med Chir* 1989; 93: 539-544.
10. Jolly S, Vargas CE, Kumar T. The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 87-93.

11. Pricop M. *Oncologie ginecologică clinică*. Iaşi: Ed.Polirom, 2000, 178-204.
12. Berek JS. *Novak's Gynecology*. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 678-712.
13. Pete I, Godeny M, Toth E, Rado J, Pete B, Pulay T. Prediction of cervical infiltration in Stage II endometrial cancer by different preoperative evaluation techniques (D&C, US, CT, MRI). *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24 (6): 517-522.
14. Vorgias G, Lekka J, Katsoulis M. Diagnostic accuracy of prehysterectomy curettage in determining tumour type and grade in patients with endometrial cancer. *Med Gen J* 2003; 5: 7-12.
15. Mitchard J, Hirschowitz L. Concordance of FIGO grade of endometrial adenocarcinoma in biopsy and hysterectomy specimen. *Hystopathology* 2003; 42: 372-378.
16. Ceccaroni M, Savelli I, Bovicelli A. Prognostic value of pelvic lymphadenectomy in surgical treatment of apparent stage I endometrial cancer. *Anticancer Res* 2004; 24: 2073-2078.
17. Trimble EL, Kosary C, Park RC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 340-343.
18. Chan JK, Cheung MK, Huh WK. Therapeutic role of lymph node resection in endometrial corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer* 2006; 107: 1823-1830.

**NOUTĂŢI**

### CREŞTEREA TEMPERATURII DENTINARE SECUNDAR FOTOACTIVĂRII UNOR MATERIALE ESTETICE DE RESTAURARE CORONARĂ

Priza materialelor fotoactivate generează căldură prin combinarea efectelor sursei luminoase şi reacţiei de polimerizare exotermă, proprie răşinilor. Această creştere a temperaturii poate avea efecte nedorite asupra pulpei dentare. Din acest motiv, se pune întrebarea dacă renunţarea la protecţia pulpară în restaurările profunde - propusă ca urmare a toxicităţii reduse a materialelor moderne, este într-adevăr lipsită de riscuri pentru vitalitatea pulpară. Măsurarea temperaturii la baza materialului, după fotoactivarea cu o sursă de putere mare cu LED, a demonstrat creşteri de temperatură diferite în funcţie de materialul testat. Temperaturile cele mai crescute au fost înregistrate în cazul materialului Filtek LS (3M Espe), pentru care în primele 5 secunde s-a înregistrat o temperatură de 72°C. In următoarele 15s de fotoactivare, temperatura a scăzut la temperaturi în jur de 63°C. Creşterea de temperatură semnificativ mai mare din timpul prizei acestui material se datorează probabil unei reacţii de polimerizare diferite faţă de cea obişnuită la materialele pe bază de răşini. Filtek LS are la bază siloxani şi oxirani, care polimerizează printr-o reacţie ce desface inelul cationic, reacţie care este puternic exotermă. Deşi în masa materialului, s-au înregistrat creşteri semnificative ale temperaturii indiferent de materialul testat, un strat de dentină restantă de cel puţin 1mm grosime, determină o reducere semnificativă a temperaturii înregistrate la nivelul tavanului camerei pulpare. Creşterile de temperatură la acest nivel se atenuează, diferenţele devenind nesemnificative între materialele testate. Fotoactivarea sistemelor adezive a determinat creşteri semnificativ mai reduse ale temperaturii în camera pulpară atunci când se utilizează o putere mică a sursei luminoase (în jur de 5,5°C) faţă de cazul utilizării unei surse de putere mare (în jur de 10 °). Aceste rezultate subliniază importanţa menţinerii unui strat minim de dentină restantă în cazul obturării cu materiale pe bază de răşini. Reducerea puterii sursei de fotoactivare în cazul sistemelor adezive aplicate în cavităţi profunde pare utilă pentru reducerea riscului afectării pulpare, ca urmare a creşterii temperaturii (Miletic V, Ivanovic V, Dzeletovic B, Lezaja M. Temperature changes in silorane-, ormocer-, and dimethacrylate-based composites and pulp chamber during light-curing. *J Esthet Restor Dent* 2009; 21(2): 122-132).

*Gianina Iovan*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009- vol. 113, nr. 3*

***CHIRURGIE***

**ARTICOLE ORIGINALE**

# IMPLICAŢIILE BOLILOR DEGENERATIVE ŞI TRAUMATICE ALE COLOANEI CERVICALE ÎN GENEZA VERTIJULUI CERVICAL ŞI A HIPOACUZIEI

**M.D. Cobzeanu[1], Daniela Rusu[1], R. Moraru[1], Andreea Boboc[1], I. Hănţăscu[1], Alice Imbrea[1], S. Stratulat[2], Liliana Gheorghe[3], Anca Indrei[4]**

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Clinica O.R.L.
2. Clinica de Balneologie şi Recuperare Medicală a Spitalului Clinic C.F. Iaşi
4 Disciplina de Anatomie
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă „Sf. Spiridon" Iaşi
3 Clinica de Radiologie şi Imagistică Medicală

THE IMPLICATIONS OF CERVICAL SPINE DEGENERATIVE AND TRAUMATIC DISEASES IN THE GENESE OF CERVICAL VERTIGO AND HEARINGLOSS (Abstract): **Aim**: Cervical spine together with vestibular system,visual system and proprioceptive afferents plays an important role in mentaining balance. Spine damage causes distortions in transmitting informations to the brain,favoring vertigo. **Material and method**: The authors point out the occurrence of positional vertigo on 23 patients (20 patients with cervical spondylosis and 3 patients with cervical spine injury) due to blood flow disturbance through vertebral artery. **Results**: The mechano-receptors located in intervertebral disks and cervical spine muscles are activated by column movement. Changes of blood flow in the vertebral and basilar arteries are showed up by cervical X-Rays, intracranial Doppler ultrasound or angio-MRI,an audiogram marking out the degree of hearing loss or tinnitus occurence. ENT complex treatment outcomes are analyzed and balneo-physio-therapy performed in order to improve vertigo and hearing loss. **Conclusions**: Stress beside muscle overload and cervical spine injures causes alteration in the ear blood-flow circulation that leads to hearing loss,vertigo and tinnitus. It emphasies the need for collaboration between balneologist and ENT specialist in solving balance and hearing disorders with cervicogenic cause. **Key words**: CERVICAL SPINE PATHOLOGY, VERTIGO, TINNITUS, HEARING LOSS

Vertijul de cauză cervicală este un fals sentiment de mişcare care se datorează unei disfuncţii musculo-scheletice cervicale (articulaţii interapofizare, structuri musculo-ligamentare cervicale, discul intervertebral cervical şi artera vertebro-bazilară).

Gâtul conţine mecanisme implicate în controlul echilibrului, receptorii periceptivi situaţi la nivelul discurilor intervertebrale şi în muşchii coloanei vertebrale determinând producerea vertijului poziţional cervical. Acesta se datorează atât unui traumatism cervical sau cervico-cranian, cat şi unor afecţiuni inflamatorii sau degenerative ale coloanei cervicale.

Vertijul asociat miscarilor gâtului se datorează unor tulburări ale mecanismelor vestibulare, vizuale, vasculare sau cervico-propioreceptive. Percepţia rotaţiei capului este mediată de receptorii situaţi în regiunea cervicală.

Stresul participă şi el la suprasolicitarea şi oboseala musculară a coloanei cervicale.

Vertebrele cervicale prezintă caracteristici anatomice specifice la nivelul apofizelor transverse, având 2 rădăcini între care se află gaura transversă prin care trec vasele vertebrale şi nervul vertebral. Apofiza spinoasă, aproape orizontală, are vârful bifid, prezentând doi tuberculi inegali ca mărime.

Vertebrele cervicale pot prezenta variaţii ale elementelor descrise, cu importante consecinţe patologice. La nivelul vertebrelor cervicale se prind muşchi şi ligamente ce influenţează mişcările vertebrelor cervicale. Variaţiile anatomice posibile influenţează chinetică cervicală. Proprioceptorii cervicali sunt în mare măsură dependenţi de muşchii scurţi profunzi intervertebrali cervicali, susţinuţi de muşchii axiali.

Proprioceptorii cervicali contribuie la realizarea funcţiei de percepţie, răspunzând reflexelor cervico-posturale şi cervico-oculare (1,2,3,4).

## MATERIAL ŞI METODĂ

Autorii fac un studiu retrospectiv asupra a 23 pacienţi cu afecţiuni ale coloanei cervicale asociate vertijului, urmăriţi în perioada 2007-2008, în cadrul Clinicii O.R.L. a Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă „Sf. Spiridon" Iaşi în colaborare cu Clinica Balneologie şi Recuperare Medicală a Spitalului Clinic C.F. Iaşi.

Pacienţii au prezentat un sindrom dureros la nivel cervical şi vertij asociat unor simptome ca lipsa de echilibru postural, dezorientare, exacerbate de mişcarea capului şi hiperextensia gâtului. Aceste simptome au fost cauzate frecvent de o disfuncţie între articulaţiile apofizelor cervicale şi musculatura cervicală aferentă lor, fiind declanşate de mişcarea de rotaţie a gâtului sau de diferite poziţionări musculare la acest nivel (5,6).

În scopul evidenţierii modificărilor morfologice ale coloanei cervicale şi a modificărilor hemodinamice ale sistemului vertebro-bazilar, s-au efectuat explorări paraclinice.

Radiografiile cervicale, efectuate la toţi pacienţii au arătat leziuni degenerative ale coloanei cervicale (lordoză, osteofite, discopatii, artroze interapofizare, osteoporoză

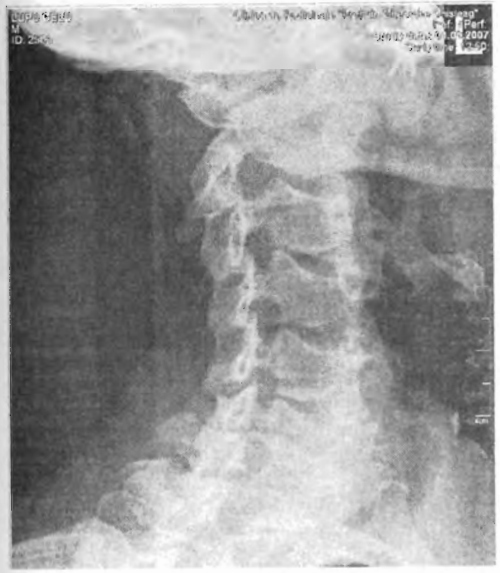


**Fig. 1.** Aspecte radiografice la un pacient cu leziuni inflamatorii cervicale

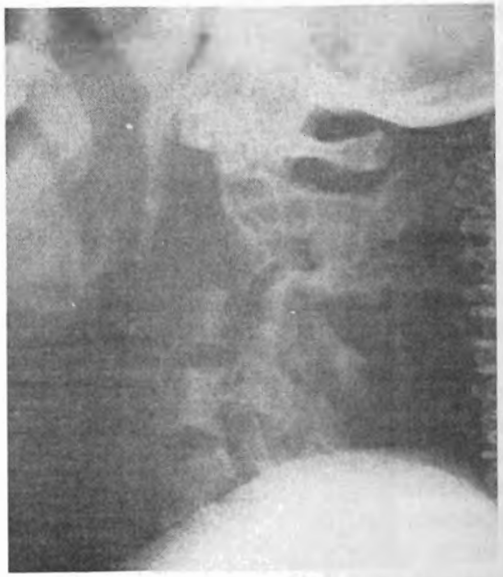


**Fig. 2.** Aspecte radiografice la un pacient cu leziuni inflamatorii şi degenerative cervicale

secundare vârstei, tulburarilor metabolice), ca şi a unor leziuni traumatice vertebrale.

Examenul angio RMN ca şi echografia Doppler transcranială cu capul rotit (prin gaura occipitală), au relevat modificări de permeabilitate vasculară în teritoriul vertebro-bazilar ca şi unele modificări structurale ale coloanei cervicale.

S-a evidenţiat relaţia între tulburările de flux sanguin ale arterei bazilare la pacienţii cu afecţiuni ale coloanei cervicale în raport cu vârsta şi cu prevalenţa vertijului. Rar pot fi asociate acufene şi hipoacuzie (7,8).

Consultul balneologic a permis precizarea leziunilor părţilor moi şi osoase cervicale, ca şi modalitatea de terapie prin manipulare cu amplitudine mică şi viteză ridicată a coloanei cervicale în asociaţie cu alte proceduri fizio-terapeutice, pentru rezolvarea sindromului dureros ca şi a vertijului de origine cervicală.

Consultul O.R.L. a permis evidenţierea modificărilor la nivelul aparatului auditiv sub formă de vertij, acufene şi hipoacuzie.

Consultul neurologic efectuat a permis excluderea din studiul nostru a cazurilor de vertij de etiologie neurologică (boala Meniere, vertij paroxistic poziţional, neuronită vestibulară, stenoza de arteră vertebrală, carotidă sau bazilară (4,9,10).

## REZULTATE

Consultul multidisciplinar O.R.L., balneofizioterapic, neurologic şi radiologic a fost obligatoriu în scopul aplicării unui tratament complex.

Studiul efectuat a evidenţiat relaţia dintre tulburările de flux sanguin ale arterei vertebrale la pacienţii cu afecţiuni ale coloanei cervicale, cu vârsta şi prevalenţa vertijului. Asocierea vertijului cu acufene s-a evidenţiat în 3 cazuri şi cu hipoacuzie în 5 cazuri.

Tratamentul O.R.L. al pacienţilor prezentând vertij, acufene şi hipoacuzie a constat prin administrarea unor perfuzii cu antiinflamatoare, vasodilatatoare cerebrale, vitaminoterapie timp de 10 zile urmate apoi de un tratament antivertiginos oral, cei 23 de pacienţi primind Betaserc de 24 mg/tb în doză de 2 tb pe zi timp de 3 luni. S-a obţinut astfel ameliorarea simptomelor la 20 din cei 23 de pacienţi (85%).

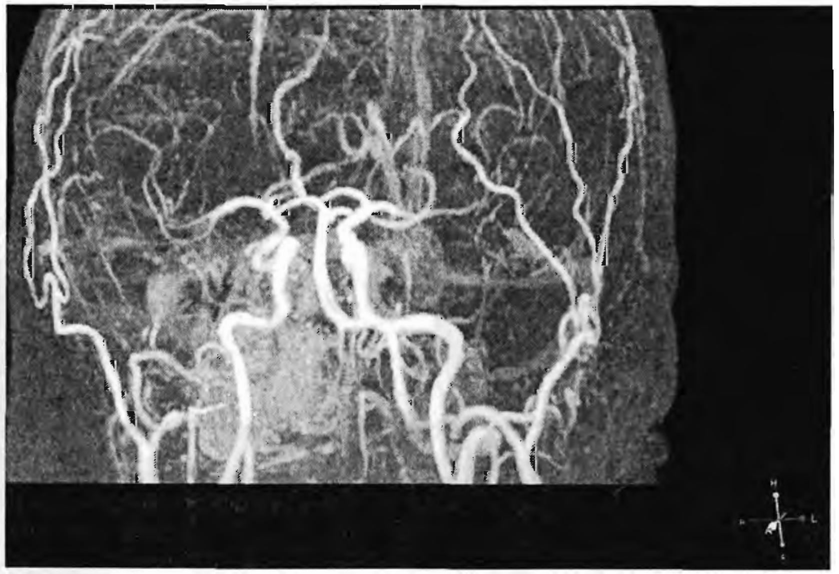


**Fig. 3.** Aspecte angiRMN de diminuare a fluxului sanguin vertebro-bazilar drept

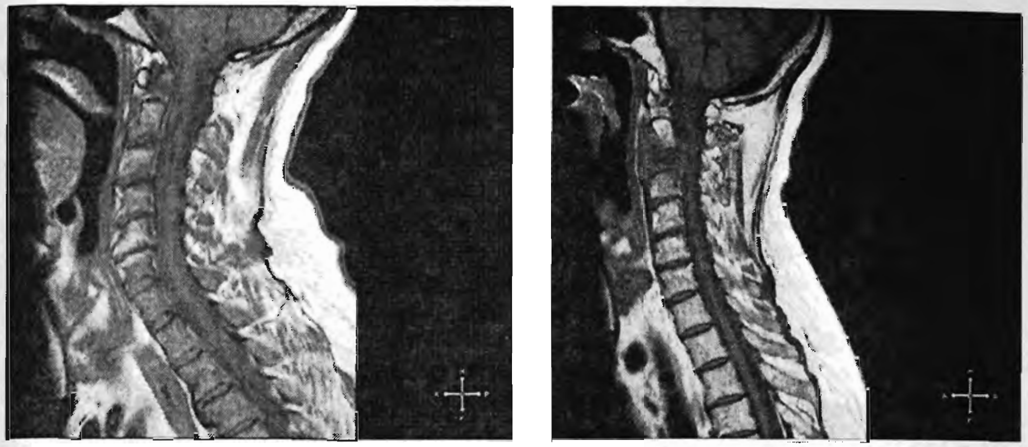


**Fig. 4.** Aspecte radiografice RMN de leziuni degenerative ale coloanei cervicale

În segmentele superioare (C1-C3) unde se găsesc mai mult de 50% din proprioceptorii cervicali, se aplică terapia prin manipulare cu amplitudine mică şi viteză ridicată a coloanei cervicale în asociere cu alte proceduri fizioterapice (infiltraţii cu anestezic în puncte trigger, ultrasunete cervical bilateral, acupunctură) care a rezolvat vertijul de cauza cervicală în 16 cazuri, consemnându-se ameliorări în 7 cazuri din cele 23 studiate.

La 2 din pacienţii cu vertij posttraumatic cervical s-a evidenţiat un nistagmus poziţional apărut imediat dupa efectuarea mişcărilor de rotaţie între cap şi trunchi.

La 18 pacienţi s-a evidenţiat apariţia senzaţiei de rotire şi la 5 pacienţi senzaţia de cădere, realizate odată cu rotaţia, flexia sau extensia bruscă a gâtului.

Toti pacienţii studiaţi au prezentat o cefalee sub forma durerii suboccipitale, testul torsiunii gâtului fiind pozitiv şi realizat fără stabilizarea capului. Stimularea căii labirintice cu producerea vertijului şi a nistagmusului s-a obţinut prin perturbarea fenomenului de adaptare.

Mişcările modificate ale coloanei cervicale, determinate de o restricţie în articulaţiile intersegmentare cervicale superioare s-a dovedit a fi datorate unor boli degenerative în 20 cazuri şi posttraumatice în 3 cazuri.

În 2 cazuri de asociere a vertijului cervicogenic cu vertijul poziţional benign a fost necesară aplicarea terapiei de adaptare vestibulară. Pacienţii au trebuit să stea 30 secunde în clinostatism cu ochii deschişi şi apoi brusc să revină în ortostatism pentru alte 30 secunde, observându-se diminuarea intensităţii vertijului.

Existenţa radiografiilor standard cervicale şi a examenului angio RMN cervical a permis efectuarea terapiei manipulative cervicale în condiţii de siguranţă si cu rezultate bune (1,4,6,7).

## DISCUŢII

Testul torsiunii gâtului fără stabilizarea capului stimulează calea aferentă labirintică, care alături de palparea superficială şi profundă cervicală poate produce vertij. Se poate astfel recomanda o restricţie în mişcările articulare intersegmentare cervicale superioare pentru evitarea vertijului de cauză cervicală.

Recuperarea are scopul de a reduce spasmele musculare, creşterea amplitudinii mişcărilor de la nivelul regiunii cervicale cu îmbunătăţirea posturii şi restabilirea funcţiei. Masajul făcut de un fizioterapeut cu experienţă trebuie să evalueze şi să restabilească funcţia normală de la nivelul regiunii cervicale. Examenul psihologic poate ajuta pacientul în depăşirea senzatiei de teamă, de evitare a anxietăţii care de multe ori se dezvoltă la aceşti pacienţi (11,12)

## CONCLUZII

1. Studiul retrospectiv efectuat pe un lot de 23 de pacienţi a arătat relaţia cauzală între patologia degenerativă, inflamatorie şi traumatică a coloanei vertebrale cervicale şi vertij.

2. Tulburările fluxului sanguin ale arterei vertebrale şi bazilare, ca şi modificările morfopatologice ale coloanei cervicale s-au evidenţiat prin diferitele explorări radiologice de tipul: echo Doppler, angio RMN sau CT scanner.

3. Consultul neurologic şi audiologic (audiometrie, impendancemetrie) este necesar pentru excluderea altor cauze de vertij (boala Meniere, vertijul paroxistic poziţional, neuronita vestibulară).

4. Labirintul vestibular este vulnerabil la ischemia sistemului arterial vertebrobazilar.

5. Spondiloza cervicală, ca şi celelalte afecţiuni degenerative cervicale, prin compresiunea arterei vertebrale poate induce scăderea fluxului sanguin din timpul rotirii capului, generând vertij, accentuarea acufenelor şi hipoacuzie.

5. Stressul participă la suprasolicitarea şi oboseala musculară a coloanei cervicale. Amplificarea unor solicitari creşte tensiunea musculară ce determină modificări ale circulaţiei sangvine ale urechii şi vertij.

6. Importanţa colaborării specialiştilor balneo-fizioterapeuti, O.R.L.-işti în vederea rezolvării vertijului generat de patologia traumatică şi degenerativă a coloanei cervicale.

7. Tratamentul vertijului de cauză O.R.L. prin administrarea vasodilatatoarelor de tip Betaserc asociat tratamentului complex balneofizioterapic, a permis restabilirea funcţiilor normale ale coloanei cervicale cu ameliorarea vertijului şi a patologiei otice (acufene, hipoacuzie).

## BIBLIOGRAFIE

1. Brandt T. *Vertigo. Its Multisensory Syndromes*. London: Springer Verlag, 1999.
2. Borg-Stein J, Rauch S, Krabak B. Evaluation and management of cervicogenic dizziness. *Clin Rev Phys Med Rehabil* 2001; 13: 255-264.
3. Stratulat SI. *Recuperare medicală, balneoclimatologie şi fizioterapie*. Iaşi: Ed. Performantica, 2005, 189-194.
4. Zito G, Jull G, Story I. Clinical tests of musculoskeletal dysfunction in the diagnosis of cervicogenic headache. *Manual Therapy* 2006; 11: 118-129.
5. Bogduck N. Cervival causes of headache and dizziness. In: Grieve GP editor. *Modern Manual Therapy of the Vertebral Column*.
6. Colledge NR, Barr-Hamilton RM, Lewis SJ et al. Evaluation of investigations to diagnose the cause of dizziness in elderly people: a community based controlled study. *BMJ* 1996; 313: 788-793
7. Brandt T, Bronstein AM. Cervical vertigo. *J Neurol-Neurosurg-Psyhiatry* 2001; 71: 8-12.
8. Ernst A, Basta D, Seidl RO et al. Management of posttraumatic vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 554-558.
9. Sjaastad O, Frediksen T, Praffenrath V. Cervicogenic headache. *Headache* 1990; 30: 725-726.
10. Wrisley D, Sparto P, Whitney S, Furman J. Cervicogenic dizziness: a review of diagnosisand treatment. *J Orthop Sports Phys Ther* 2000; 30: 755-766.
11. Fitz-Ritson D. The chiropractic management and rehabilitation of cervical trauma. *J Manipulative Physiol Ther* 1990; 13 (1): 17-25.
12. Norre M. Cervical vertigo. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1987; 25: 495-499.

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***ŞTIINŢE FUNDAMENTALE***

**ARTICOLE ORIGINALE**

# EVALUAREA PRIN IMUNOHISTOCHIMIE A REACŢIEI INFLAMATORII ÎNTR-UN CAZ DE PILOMATRICOM

**Anca Indrei[1,3], P. Cianga[2], Gabriela Florenţa Dumitrescu[3], Corina Cianga[2]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Anatomie
2. Disciplina de Imunologie
Spitalul Clinic de Urgenţă “Prof. Dr. Nicolae Oblu” Iaşi
3. Laboratorul de Anatomie Patologică

IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF INFLAMMATORY REACTION IN A CASE OF PILOMATRICOMA (Abstract): **Objectives**: To identify the types of the cells in a case of pilomatricoma and to evaluate the lesion's stage, the cells' proliferating rate and the associated inflammatory reaction. **Material and methods**: The paraffin-embedded tissue was investigated by histological examination and by immunohistochemistry for the expression of some markers such as: cytokeratins, CD3, CD20, CD68, PCNA, CD34 II. **Results**: The lesion presented the characteristic epithelial cells of a classical pilomatricoma: bazaloid cells, ghost cells and transitional cells. 10-15% of the bazaloid cells were PCNA+. The MNF 116 antibody labeled only some of the transitional and of the ghost cells. We found no CD3-positive cells and few CD20-positive cells. A marked inflammatory reaction was noticed, dominated by giant multinucleated cells, positive for CD68 and PCNA and a rich network of blood vessels with a high vascular density. **Conclusion**: The histological pilomatricoma diagnosis was straightforward on the basis of the bazaloid and ghost cells presence. Immunohistochemistry brought additional data regarding the cells proliferation rate, the stage of the lesion and the intensity of the associated inflammation.

**Key words**: IMMUNOHISTOCHEMISTRY, INFLAMMATION, PILOMATRICOMA

Pilomatricomul sau pilomatrixomul, cunoscut şi ca epiteliomul calcificant al lui Malherbe, este o tumoră, de cele mai multe ori benignă (1), ce se dezvoltă din celulele matriceale ale firului de păr (1,2). Dezvoltarea sa se poate asocia cu orice vârstă, dar 40% din tumori apar la copiii sub 10 ani, iar 60% din cazuri apar în primele două decade de viaţă (3). Cel mai frecvent, pilomatricomul este o leziune solitară, cu localizare la nivelul capului, al gâtului sau la nivelul membrelor superioare (4) şi afectează în special persoanele de sex feminin (5).

Diagnosticul clinic este uneori dificil, dar examenul histopatologic al ţesutului poate identifica cu uşurinţă acest tip de leziune. Frecvent, ţesutul tumoral, bine delimitat de o capsulă conjunctivă şi localizat în derm, este alcătuit din insule neregulate de celule epiteliale (6), incluse într-o stromă mai mult sau mai puţin bogat celularizată. Insulele conţin cel puţin două tipuri celulare cu aspecte distincte şi caracteristice. Primul tip este reprezentat de celulele bazaloide, localizate la periferia insulelor tumorale; sunt bazofile, au nuclei rotunzi sau ovali, cu aspect uniform, citoplasma redusă şi membrane celulare greu de evidenţiat, ceea ce crează aspectul unor nuclei foarte apropiaţi, incluşi într-o masă simplasmică. Unele dintre aceste celule, în special cele periferice, prezintă mitoze, cu aspect tipic, sau/şi atipic (1,2).

Cel de-al doilea tip de celule epiteliale, dispuse în centrul insulelor tumorale, se caracterizează prin dimensiuni mai mari comparativ cu primul tip, limite celulare mai nete, citoplasmă clară, eozinofilă. Nucleii acestor celule sunt absenţi, aspect estompat ce le-a dat denumirea de "celule fantomă" (ghost sau shadow cells) (2,7). Celulele fantomă se formează din celulele bazaloide, pe măsura ce acestea produc şi acumulează keratină. În unele insule tumorale, în interiorul masei de celule fantomă, pot fi evidenţiaţi globi cornoşi, rezultaţi prin acumularea de keratină, dispunerea concentrică a filamentelor şi calcificarea lor (8). *Intre cele două tipuri* celulare pot fi evidenţiate uneori celule, numite de tranziţie, dispuse pe mai multe straturi, caracterizate de prezenţa unor nuclei cu dimensiuni progresiv mai mici, pe măsură ce straturile se depărtează de celulele bazaloide şi citoplasma bogată, eozinofilă, pe măsură ce în interiorul acestor celule se acumulează keratină (1,2). In cursul evoluţiei leziunii, în interiorul fiecărei insule, numărul de celule fantomă creşte, în timp ce numărul celulelor bazaloide scade. Kaddu et al. au propus 4 stadii morfologice distincte: (I) pilomatricomul precoce şi (II) pilomatricomul bine dezvoltat - prezintă insule mici, respectiv largi, de celule epiteliale delimitate la exterior de celule bazaloide; în centrul maselor epiteliale sunt prezente numeroase celule keratinizate (celule fantomă) şi filamente de keratină calcificate; între aceste tipuri celulare apar celulele de tranziţie; (III) pilomatricomul regresiv precoce sau inflamat se caracterizează prin insule tumorale dominate de celulele fantomă, cu focare de celule bazaloide, înconjurate de infiltrat inflamator în care predomină celulele gigante multinucleate şi (IV) pilomatricomul regresiv tardiv caracterizat de absenţa componentei celulare epiteliale bazaloide, care prezintă celule fantomă cu forme diferite, parţial confluente, calcificate sau chiar osificate, incluse într-o stromă din care infiltratul inflamator este aproape absent (9).

*Scopul studiului* este prezentarea unui caz al cărui diagnostic histologic a fost de pilomatricom, la care ne-am propus să evaluăm, prin imunohistochimie, rata de proliferare a celulelor tumorale şi să identificăm natura celulelor ce infiltrează ţesutul tumoral ca manieră suplimentară de stadializare a leziunii.

Prezentăm cazul unei paciente, în vârstă de trei ani, al cărei istoric precizează un debut în urmă cu un an, manifestat prin apariţia unei formaţiuni tumorale la nivelul pleoapei superioare stângi, ale cărei dimensiuni au crescut progresiv, la care se adaugă roşeaţa şi tumefacţia zonei, însoţite de durere la palpare, simptome şi semne ce apar după aproximativ 9 luni de la data apariţiei formaţiunii menţionate. Examenul clinic efectuat în Clinica Oftalmologică a Spitalului "Nicolae Oblu" din Iaşi a evidenţiat o formaţiune cu dimensiuni de 24/9 mm, bine delimitată, mobilă, dură şi dureroasă la palpare, localizată la nivelul pleoapei superioare stângi. Diagnosticul clinic a fost de chist dermoid suprainfectat, iar tratamentul a constat în excizia chirurgicală a formaţiunii.

## MATERIAL SI METODA

Ţesutul excizat a fost fixat în formalină tamponată şi inclus la parafină, conform tehnicii uzuale din Laboratorul de Anatomie Patologică al spitalului. Secţiuni de 5 ěm, obţinute din ţesutul inclus la parafină, au fost supuse coloraţiilor hematoxilin-eozină (HE) şi PAS.

### Imunohistochimie

Secţiuni cu grosime de 5 ěm au fost deparafinate şi tratate pentru demascarea antigenelor, la 98°C, 20 minute, în soluţie de demascare (DAKO Target Retrieval Solution). După spălări succesive în AD şi soluţie tampon (PBS), a urmat inhibarea peroxidazei endogene prin incubare cu soluţie 3% $H_2O_2$, 5 minute la temperatura camerei (RT). In următoarea etapă, secţiunile au fost incubate cu anticorpii primari, la 4°C, peste noapte. Developarea reacţiilor s-a realizat cu kiturile LSAB sau APAAP (Dako, Denmark), protocoale ce au implicat fie incubări succesive, de câte 30 de minute, la temperatura camerei, cu un anticorp secundar biotinilat şi apoi cu complexul enzimatic streptavidină-peroxidază (kitul LSAB), fie incubări succesive cu un anticorp secundar de iepure şi apoi cu complexe solubile fosfatază alcalină-anticorp anti-fosfatază alcalină (kitul APAAP). Evidenţierea coloraţiilor specifice s-a realizat prin incubare cu diaminobenzidină activată (DAB/$H_2O_2$) (LSAB) sau cu Fast Red (APAAP), urmată de contracolorare cu hematoxilină. Anticorpii utilizaţi au urmărit evidenţierea unor antigene epiteliale (citokeratinele CK5, CK6, CK8, CK17, CK19 - clona MNF116, Dako, Denmark), a unui antigen specific lineajului monocit-macrofag (CD68, Dako, Denmark), a unor antigene specifice limfocitelor T şi B (CD3, respectiv CD20, Dako, Denmark), a vascularizaţiei, prin identificarea unui marker specific endoteliului (CD34 II, Dako, Denmark), a unui marker de proliferare (PCNA, Dako, Denmark). Controlul negativ a presupus incubări ale altor secţiuni provenite din acelaşi ţesut, cu anticorpi cu specificităţi irelevante.

## REZULTATE

Examenul histologic a evidenţiat un ţesut tumoral, bine delimitat de o capsulă conjunctivă subţire, alcătuit din insule neregulate de celule epiteliale, aranjate după un pattern circular, incluse într-o stromă bogat celularizată. Celulele de natură epitelială prezintă cele două aspecte histologice caracteristice. Celulele bazaloide, localizate la periferia insulelor tumorale, sunt bazofile, au nuclei rotunzi sau ovali, mulţi dintre ei pozitivi pentru PCNA (aprox. 10-15% din totalul celulelor bazaloide) (fig. 1). Coloraţia cu anticorpul MNF 116 a evidenţiat negativitatea acestor celule pentru citokeratinele pe care acest anticorp le recunoaşte. In schimb, unele celule de tranziţie şi celulele fantomă s-au colorat în prezenţa acestui anticorp (fig. 2), marcarea datorându-se, probabil, expresiei de către aceste celule a CK5 şi/sau CK17, despre care se ştie că sunt exprimate în foliculul pilos normal, la nivelul stratului extern al rădăcinii (outer root sheath) (10,11). În 2004, Plumb et al. au raportat expresia CK5/6 în 8 din cele 10 pilomatricoame luate în studiu (12).

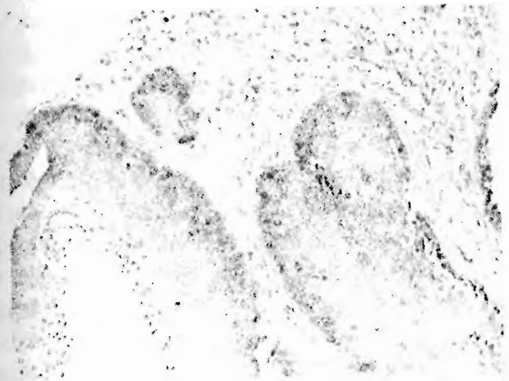


**Fig. 1.** Celule bazaloide pozitive pentru PCNA (HRP/DAB, x200)

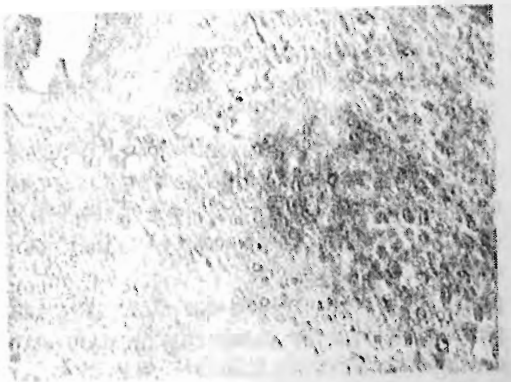


**Fig. 2.** Anticorpul MNF116 colorează unele celule de tranziţie şi celulele fantomă (HRP/DAB, x400)

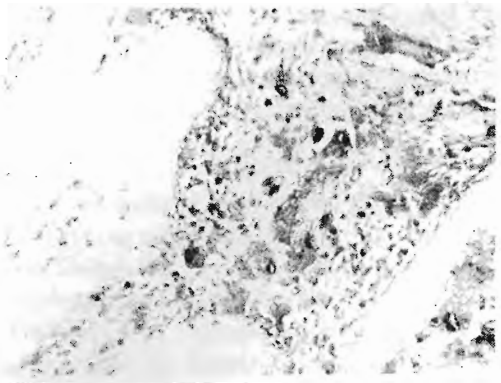


**Fig. 3.** Reacţie inflamatorie dominată de celule gigante multinucleate, dar şi de celule mai mici cu nucleu unic, CD68-pozitive (APAAP/Fast Red, x200)

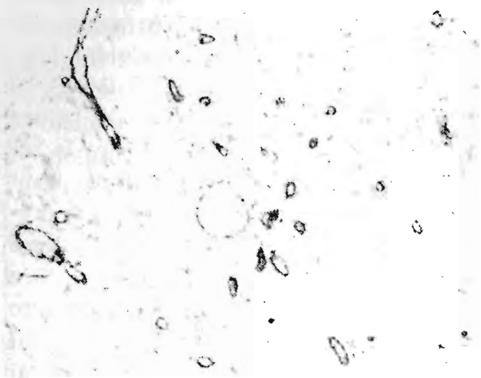


**Fig. 5.** Reacţia inflamatorie este susţinută de o bogată reţea vasculară. Celulele endoteliale sunt marcate pentru molecula CD34 II (Fosfataza alcalină/Fast Red, x200)

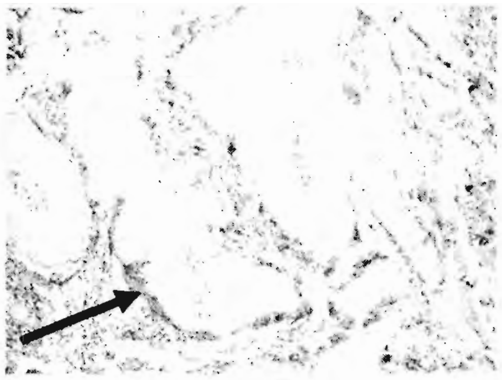


**Fig. 4.** Celulele gigant fagocitează celule fantomă (săgeată ; HE, x200)

Stroma ce înconjoară insulele tumorale este dominată de prezenţa celulelor gigante multinucleate, pozitive pentru molecula CD68 (fig. 3), cu unii nuclei PCNA+ (date neprezentate). Multe dintre aceste celule au fagocitat celule fantomă încărcate de keratină, material ce le ocupă întreaga citoplasmă (fig. 4). Există, de asemenea, numeroase celule de talie mai mică şi nucleu unic, pozitive pentru CD68, ceea ce pledează pentru originea lor în lineajul monocit-macrofag (fig. 3).

Coloraţia pentru CD3, caracteristică limfocitelor T, s-a dovedit a fi absentă, în timp ce coloraţia pentru CD20, specifică pentru limfocitele B, a evidenţiat un număr foarte mic de celule (aproximativ 30) grupate într-o mică zonă dintre insulele epiteliale (date neprezentate). Întregul ţesut tumoral, dar şi cel inflamator sunt susţinute de o bogată reţea vasculară (CD34 II+), a cărei densitate este de 10-15/câmp (x400) (fig. 5).

## DISCUŢII

Cele mai multe dintre cazurile de pilomatricom sunt tumori benigne, dezvoltate din celulele matricii firului de păr, ce interesează, cu cea mai mare frecvenţă, pacienţii în primele două decade de viaţă (4). În 1880, Malherbe şi Chenantais au descris pentru prima dată acest tip de tumoră, pe care l-au denumit epiteliom calcificant (13). In 1922, Dubreuilh şi Cazenave au descris "celulele fantomă" ca fiind aspectul histopatologic unic şi caracteristic acestei neoplazii (7), iar în 1949, Lever şi Geismer au identificat celulele matricii firului de păr ca fiind originea acestor tumori (14). In 1961, Forbis şi Helwig au introdus termenul de pilomatrixom pentru a sublinia originea din celulele matriciale foliculare (8), iar în 1977, termenul a fost schimbat în pilomatricom (15). Diverşi autori au descris variante histologice cu caracteristici diferite privind rata de proliferare, prezenţa invaziei perineurale sau vasculare, pe care le-au denumit „pilomatrixom invaziv" (16) sau "pilomatrixom agresiv" (17). Au fost raportate, de asemenea, cazuri rare de variante maligne, numite "pilomatrix carcinoma, matrical carcinoma, invasive pilomatrixoma, malignant pilomatrixoma, matrix carcinoma" (2), ce afectează vârsta adultă şi mai frecvent bărbaţii (2). Sunt dificil de diagnosticat, neexistând criterii clinice şi histologice bine definite pentru diferenţierea tumorilor maligne de cele benigne. Deşi mitozele numeroase şi caracterul lor atipic ar putea orienta diagnosticul, totuşi, cei mai mulţi autori nu recomandă acest parametru ca indicator al malignităţii, întrucât mitozele, chiar şi atipice, sunt prezente şi frecvente în pilomatricom (1,2). Potenţialul de creştere şi invazie locală, perineurală, angiolimfatică sau osoasă, prezenţa necrozei reprezintă parametrii mai clar asociaţi cu caracterul malign al tumorilor (18).

Evidenţierea celulelor matricii firului de păr ca fiind originea acestor tumori a fost demonstrată prin identificarea unor antigene specifice firului de păr, ale căror expresii sunt prezervate în celulele pilomatricomului. Într-un studiu din 2004, Cribier et al., prezintă o serie de rezultate relevante, identificând keratine specifice diverselor tipuri celulare ce alcătuiesc foliculul pilos normal, în pilomatricom. Autorii au putut demonstra că celulele din compartimentul germinativ din bulbul foliculului pilos corespund celulelor bazaloide, în timp ce celulele matricii şi cortexului folicular corespund celulelor de tranziţie din stratul bazal şi, respectiv, celor din stratul superficial al pilomatricomului (19). Aceste rezultate confirmă studiile efectuate de alţi autori, care au demonstrat aceleaşi corespondenţe celulare, fie pe baza expresiei keratinelor specifice (20,21,22), fie pe baza expresiei altor molecule. Dintre acestea, cele mai frecvent urmărite au fost markerii de proliferare, cum este Ki-67 (19), sau factorii de transcripţie implicaţi în modularea expresiei keratinelor. Proteina HOXC13 este implicată în modularea expresiei keratinei hHa5, prin legare directă la promotorul genei responsabile de codarea acesteia şi este co-exprimată cu această keratină în celulele matriceale şi, corespunzător, în celulele de tranziţie din stratul bazal al pilomatricomului (23), având, însă localizare nucleară. Factorul de transcripţie p63 a fost identificat numai la nivelul celulelor germinale ale bulbului folicular şi, corespunzător, în celulele bazaloide ale pilomatricomului (24). Există însă şi rezultate ce atrag atenţia prin devierea de la acest pattern de expresii prezervate de la ţesutul normal la tumora derivată din acesta. Efectorii căii de semnalizare Wnt, moleculele LEF-1 şi β-catenina, par să fie implicaţi, la nivelul foliculului pilos murin, în iniţierea diferenţierii celulelor matriceale mature în celule corticale, prin stimularea expresiei keratinei hHa1 (25,26). Ca şi alţi autori, Cribier, a identificat co-expresia acestor două molecule în nucleii celulelor pre-corticale şi în foliculul pilos uman (19,27,28, 29,30), dar nu şi în celulele corespunzătoare din pilomatricom, acele celule de tranziţie din stratul superficial, hHa1-pozitive. În schimb, în aceste celule, expresia β-cateninei a fost strict citoplasmatică. Nuclei pozitivi pentru LEF-1 şi β-catenină au fost evidenţiaţi numai într-un număr redus de celule bazaloide. Probabil, prezenţa β-cateninei la nivelul citoplasmei celulare se explică prin stabilizarea proteinei datorate unor mutaţii la nivelul genei CTNNB1 ce codează â-catenina, mutaţii care se asociază în proporţie de 75-100% cu pilomatricomul (19,31,32). Proteina stabilizată determină activarea genelor ţintă ale moleculei LEF-1 în celulele compartimentului germinativ folicular, ceea ce ar putea avea ca rezultat proliferarea caracteristică pilomatricomului (31), proliferare evidenţiată şi în studiul prezent, în o parte din celulele bazaloide.

Prezenţa acestor celule tumorale determină local o reacţie inflamatorie, asemănătoare unei reacţii de corp străin, în care celulele gigante multinucleate, probabil sub influenţa citokinelor secretate de limfocitele T, îşi intensifică capacitatea fagocitică, cu scopul de a îndepărta celulele fantomă sau filamentele libere de keratină. În cazul prezentat, reacţia inflamatorie este dominată de prezenţa celulelor gigant şi de cea a vaselor sanguine. Limfocitele T lipsesc, ceea ce ar pleda pentru un stadiu avansat al leziunii.

## CONCLUZII

Cazul prezentat este acela al unui pilomatricom diagnosticat prin examen histopatologic, pe baza identificării celulelor bazaloide şi a celulelor fantomă, caracteristice. Acelaşi examen de rutină a evidenţiat şi prezenţa, pe de o parte, a mitozelor la nivelul celulelor bazaloide şi, pe de altă parte, a celulelor gigante multinucleate. Deşi diagnosticul şi stadializarea leziunii au fost stabilite cu uşurinţă în această manieră, imunohistochimia a adus un surplus de informaţii privind evaluarea mai precisă a ratei de proliferare a celulelor bazaloide, cu ajutorul marcării pentru PCNA. Totodată, au fost obţinute date privind dinamica prezenţei în focar a celulelor responsabile de dezvoltarea reacţiei inflamatorii, limfocite B şi T, monocite/macrofage. Absenţa limfocitelor T se asociază, probabil, cu un stadiu avansat al leziunii, când prezenţa acestora şi a produşilor lor de secreţie nu mai sunt necesare activării şi susţinerii funcţiilor fagocitelor mononucleare.

## BIBLIOGRAFIE

1. Hurt MA, Kaddu S, Kutzner H, Cribier B, Schulz T, Hartschuh W. Benign tumours with follicular differentiation. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A editors. *Patology and Genetics of Skin Tumours*. Lyon: IARCPress, 2006, 152-159.
2. Kaddu S, Requena L. Malignant tumours with follicular differentiation. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A editors. *Patology and Genetics of Skin Tumours*. Lyon: IARCPress, 2006, 149-151.
3. Falco OB, Plewig G, Wolff HH et al. Adnexal tumors. In: *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Spriger-Verlag 2000, 1491-1509.
4. Yencha MW. Head and neck pilomatricoma in the pediatric age group: a retrospective study and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 57 (2): 123-128.
5. MacKie RM. Tumors of the skin appendages. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA et al. editors. *Textbook of Dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Pub 1998, 1695-1715.
6. Solanski P, Ramzi I, Durr N, Henkes D. Pilomatrixoma: cytologic features with differential diagnostic considerations. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 294-297.
7. Dubreuilh W, Cazenave E. De l'epithelioma calcifie: études histologique. *Ann Dermatol Syphilol* 1922; 3: 257-268.
8. Forbis R, Helwig EB. Pilomatrixoma (calcifying epithelioma). *Arch Dermatol* 1961; 83: 606-608.
9. Kaddu S, Soyer HP, Hodl S, Kerl H. Morphological stages of pilomatricoma. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 333-338.
10. Moll R, Franke VV, Volc-Platzer B, Krepler R. Different keratin polypeptides in epidermis and other epithelia of human skin: a specific cytokeratin of molecular weight 46,000 in epithelia of pilosebaceous tract and basal cell epitheliomas. *J Cell Biol* 1982; 95 (1): 285-295.
11. Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: biology and pathology. *Histochem Cell Biol* 2008; 129: 705-733.
12. Plumb SJ, Argenyi ZB, Stone MS, De Young BR. Cytokeratin 5/6 immunostaining in cutaneous adnexal neoplasms and metastatic adenocarcinoma. *Am J Dermatopathol* 2004; 26 (6): 447-451.
13. Malherbe A, Chenantais. Note sur l'epithelioma calcifie des glandes sebacée. *Prog Med* 1880; 8: 826-837.

14. Lever WF, Griesemer RD. Calcifying epithelioma of Malherbe: report of 15 cases, with comments on its differentiation from calcified epidermal cyst and on its histogenesis. *Arch Dermatol Syphilol* 1949; 59 (5): 506-518.
15. Arnold HL. Pilomatricoma. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1303 letter.
16. Reed RJ, Lamar LM. Invasive hair matrix tumors of the scalp. Invasive pilomatrixoma. *Arch Dermatol* 1966; 94 (3): 310-316.
17. Nield DV, Saad MN, Ali MH. Aggressive pilomatrixoma in a child: a case report. *Br J Plast Surg* 1986; 39 (1): 139-141.
18. Gálvez-Aranda MV, Herrera-Ceballos E, Sanchez-Sanchez O, Bosch-Garcia RJ, Matilla-Vicente A. Pilomatrix carcinoma with lymph node and pulmonary metastasis: report of a case arising on the knee. *Am J Dermatopathol* 2002; 24 (2): 139-143.
19. Cribier B, Peltre B, Grosshans E, Langbein L, Schweizer. On the regulation of hair keratin expression: lessons from studies in pilomatricomas. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1078-1083.
20. Hashimoto T, Inamoto N, Nakamura K, Harada R. Involucrin expression in skin appendage tumours. *Br J Dermatol* 1987; 117: 325-332.
21. Murthy S, Crish JF, Zaim TM, Eckert RL. A dual role for involucrin in the epidermis ultrastructural localization in epidermis and hair follicle in humans and transgenic mice. *J Struct Biol* 1993; 111: 68-76.
22. Watanabe S, Wagatsuma K, Takahashi H. Immunohistochemical localization of cytokeratins and involucrin in calcifying epithelioma: Comparative studies with normal skin. *Br J Dermatol* 1994; 131: 506-513.
23. Jave-Suarez LF, Winter H, Langbein L, Rogers MA, Schweizer J. HOXC13 is involved in the regulation of human hair keratin gene expression. *J Biol Chem* 2002; 277: 3718-3726.
24. Tsujita-Kyutoku M, Kiuchi K, Danbara N, Yuir T, Senzaki H, Tsubura A. p63 expression in normal human epidermis and epidermal appendages and their tumors. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 11-17.
25. Das Gupta R, Fuchs E: Multiple roles for activated LEF/TCF transcription complexes during hair follicle development and differentiation. *Development* 1999; 126: 4557-4568.
26. Merill BJ, Gat U, Das Gupta R, Fuchs E. Tcf3 and LEF1 regulate lineage differentiation of multipotent stem cells in skin. *Genes Dev* 2001; 15: 1688-1705.
27. Moreno-Bueno G, Gamallo C, Perez-Gallego L, Contreras F, Palacios J. Beta-catenin expression in pilomatricomas. Relationship with â-catenin gene mutations and comparision with â-catenin expression in normal hair follicles. *Br J Dermatol* 2001; 145: 576-581.
28. Park SW, Suh KS, Wang HY, Kim ST, Sung HS. Â-Catenin expression in the transitional cell zone of pilomatricomas. *Br J Dermatol* 2001; 145: 624-629.
29. Ridanpää M, Fodde R, Kielmann M. Dynamic expression and nuclear accumulation of â-catenin during the development of hair follicle-derived structures. *Mech Dev* 2001; 109: 173-181.
30. Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Iizuka H. Nuclear localization of â-catenin in the hair matrix cells and differentiated keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2001; 27: 170-177.
31. Chan EF, Gat U, McNiff JM, Fuchs E. A common human skin tumour is caused by activating mutations in beta-catenin. *Nat Genet* 1999; 21(4): 410-413.
32. Kajino Y, Yamagushi A, Hashimoto N, Matsuura A, Sato N, Kikuchi K. Â-Catenin gene mutation in human hair follicle-related tumors. *Pathol Int* 2001; 51: 534-548.

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

*ŞTIINŢE FUNDAMENTALE*

**ARTICOLE ORIGINALE**

# EFECTELE ANTIOXIDANŢILOR NUTRIŢIONALI ASUPRA DISFUNCŢIEI ENDOTELIALE ÎN ATEROSCLEROZA EXPERIMENTALĂ PRIN OVARIECTOMIE

**E. Ciurea, Veronica Mocanu, Raluca Haliga,**
**D. Oboroceanu, G.L. Iamandei, Veronica Luca**
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa " Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Fiziopatologie

NUTRITIONAL ANTIOXIDANT EFFECTS ON ENDOTELIAL DYSFUNCTIONS IN EXPERIMENTAL ATHTEROSCLEROSIS BY OVARIECTOMY (Abstract): Endothelial dysfunction and atherogenesis involves a general alteration of unicellular layer of the vascular wall structure. Nutritional antioxidants can improve endothelial dysfunction through dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids (PUFA N3 and lignans) from flaxseed. The mechanisms by which these nutritional antioxidants have beneficial effects on endothelial function are less known. **Aim**: The present study examined the effects of the flaxseed supplemented diet, a rich source in PUFA N3 and lignans on the ovariectomy-induced endothelial dysfunction and atherosclerosis. **Material and method**: Forty-two ovariectomized and non-ovariectomized (control) female Wistar rats were used, each one divided in 3 subgroups depending on diet: standard, fat rich or flaxseed supplemented fat rich diet, for 36 weeks. The circulating soluble adhesion molecules of endothelial origin and von Willebrand factor (sVCAM 1, vWF), were measured to assess the endothelial dysfunction. **Results**: Presence of endothelial dysfunction in ovariectomized animals fed with standard diet associated *with a rich* PUFA N6 and saturated lipid was proven by the increased plasma concentration of sVCAM-1 and vWF. Dietary supplementation with PUFA N3 and lignans (flaxseed) in these animals led to modest decreases of these parameters. **Conclusion**: The results indicate that dietary supplementation with antioxidant activity substances, in presence of estrogen deficiency, especially when it is associated with increased fat intake, may become a mean of prevention and delay of endothelial dysfunction, via anti-inflammatory actions through a reduction of sVCAM-1.

**Key words**: sVCAM-1, vWF, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, NUTRITIONAL ANTIOXIDANTS, EXPERIMENTAL MENOPAUSE

Numeroasele studii experimentale pe animale efectuate în cadrul laboratorului nostru au utilizat modelul pe şobolan Wistar, pentru a investiga mecanismele potenţial posibile prin care endoteliul vascular şi stresul oxidativ sunt implicate cu rol de "prim movens" în patogenia aterosclerozei (1,2). În ultimul timp ne-au preocupat modalităţile de evidenţiere, prevenţie şi ameliorare ale disfuncţiei endoteliale, prin suplimente nutritive (alimente funcţionale) care conţin factori antioxidanţi. Mecanismele prin care antioxidanţii nutritivi (PUFA n3 şi lignani) influenţează disfunctia endoteliala sunt în continuare studiate; cuantificarea ar putea fi realizata şi prin analiza expresiei moleculelor de adeziune solubile circulante, considerate markeri ai disfunctiei endoteliale (3).

În studiul de faţă ne-am propus să urmărim efectele suplimentării dietei cu antioxidanţi nutriţionali bogaţi în PUFA n3 şi lignani, conţinuţi în seminţele de in, asupra endoteliului. Disfuncţia endotelială a fost evaluată prin dozarea moleculelor circulante solubile de adeziune: molecula 1 solubilă de adeziune produsă de endoteliul vascular (sVCAM-1) şi factor von Willebrand (vWF).

Studiile clinice au arătat că prezenţa unor factori de risc majori ai disfuncţiei endoteliale (hipercolesterolemie, diabet zaharat, hipertensiune arterială, fumat) se caracterizează prin creşterea nivelului vWF circulant (4). Aceste date sugerează importanţa vWF în medierea complicaţiilor trombotice ale aterosclerozei dar în special ca marker al prezenţei disfuncţiei endoteliale.

Unele date din literatură arată că forma solubilă a antigenului sVCAM-1 a fost găsită crescută la pacientii care prezentau factori de risc aterogenic, chiar şi în stadiile iniţiale ale disfunctiei endoteliale. De aceea am considerat utila urmarirea efectului unor antioxidanti nutritionali, de origine vegetală din seminţele de in (PUFA n3 si lignani), asupra valorilor sVCAM-1 si vWF, în conditiile asocieri a doi factori de risc: deficit estrogenic si aport crescut de grasimi polinesaturate tip PUFA n6.

Lucrarea de faţă urmăreşte, pentru prima oară în ţara noastră, printr-un studiu experimental, modificările sVCAM-1 şi a vWF ca markeri ai disfuncţiei endoteliale.

## MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe şobolani Wistar femele, în vârstă de 14 luni, cu greutatea de 180±20 g şi a fost aprobat de Comisia de Etică Medicală a Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi.

Animalele au fost împărţite în două grupe de studiu: martor - neovariectomizate (M) şi cu menopauză experimentală - ovariectomizate (Ř). Fiecare grup a fost divizat în trei loturi fiecare fiind format din 7 animale, în raport cu tipul de dietă administrată: animale hrănite cu dietă standard; animale hrănite cu dietă hiperlipidică 40%: PUFA n6 şi grăsimi saturate (GS); animale la care dieta bogată în PUFA n6 a fost suplimentată cu seminţe de in 15%: PUFA n3 şi lignani. Şobolanii au fost menţinuţi în condiţii standard de laborator, în cuşti realizate din plasă de oţel inoxidabil prevăzute cu dispozitiv de curăţire continuă, într-o cameră cu temperatura controlată (21±2°C), cu un ciclu normal de 12 ore lumină-întuneric.

Seminţele de in integrale (*Linum ussitatissimum*) au fost administrate în doză de 15 g pe 100 g hrană, după râşnirea şi încorporarea lor în hrană. Varietatea OLIN a acestora, a fost furnizată de Departamentul de Fitotehnie al Facultăţii de Agronomie Iaşi.

Administrarea celor 3 tipuri de dietă s-a făcut timp de 36 săptămâni, după care s-a realizat sacrificarea animalelor astfel: anestezie cu thiopental (1 ml/100 g greutate corporală din soluţia de 0,01%) urmată de deschiderea cutiei toracice şi recoltarea sângelui prin puncţionarea cordului; pentru obţinerea serului s-a folosit vacutainer de 6 ml cu activator de coagulare, iar pentru plasmă, vacutainer de 2,5 ml cu anticoagulant. Serul a fost obţinut prin centrifugarea probelor la 3000 rotaţii pe minut la 4°C. Pentru analize ulterioare probele au fost menţinute la -80°C.

Dozarea sVCAM-1 plasmatic s-a realizat prin metoda de tip ELISA pentru determinarea cantitativa a sVCAM-1 uman, folosind un kitt BMS232CE procurat de la „Bénder Medical System". Conform specificaţiilor producătorului compoziţia proteică a sVCAM-1 murin este înalt compatibilă cu cea umană (76%) (5). Determinarea cantitativă a vWF seric s-a efectuat prin dozarea imuno-enzimatica a antigenului vWF, conform tehnicii recomandate de fabricantul "Life Therapeutics", verificata în octombrie 2004 (6).

TABELUL I

**Semnificaţii statistice ale valorilor medii ale sVCAM-1 între loturile de studiu**

| Lot | $\bar{x}$ + SD (ng/mL) | Lot | $\bar{x}$ + SD (ng/mL) | Semnificaţie statistică |
|---|---|---|---|---|
| M | 320,6±96,7 | Ø | 335,6±57,0 | t = 0,25; GL=8; p > 0,05 |
| M+n6* | 821,7±71,7 | Ø+n6* | 728,4±371,9 | t = 0,47; GL=7; p > 0,05 |
| M+n6+n3 | 732,2±387,7 | Ø+n6+n3* | 690±319,9 | t = 0,0; GL=8; p > 0,05 |

*p < 0,05

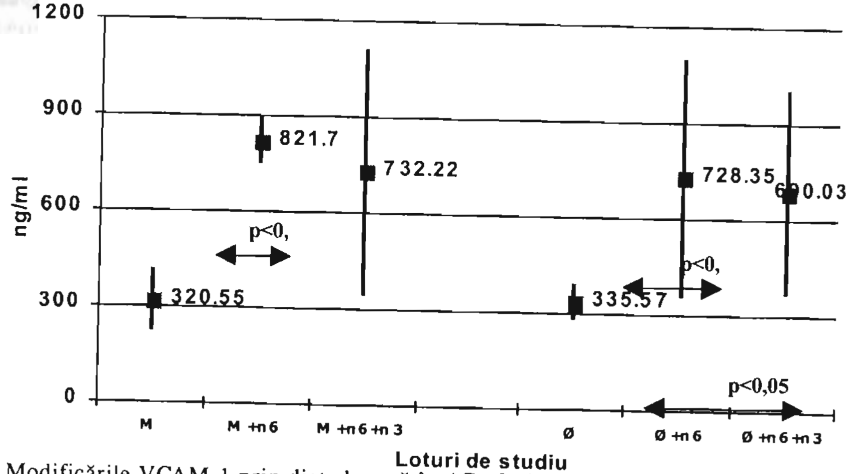


**Fig. 1.** Modificările VCAM-1 prin dieta bogată în AG n3 şi lignani din seminţe de in la şobolani femele ovariectomizate (valori medii şi semnificaţii statistice)

Analiza statistică a rezultatelor s-a bazat pe tehnica ANOVA şi testul t-Student, la pragul de semnificaţie unanim acceptat (p < 0,05).

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

### *Modificările sVCAM-1*

Am remarcat creşteri semnificative statistic (p < 0,05) ale sVCAM-1 la loturile cu regim alimentar bogat PUFA n6 şi GS, atât la animalele martor (M + n6) cât şi la cele ovariectomizate (¬ + n6) prin comparaţia cu cele cu dietă standard. Suplimentarea dietei cu seminţe de in (PUFA n3 şi lignani) a produs o reducere uşoară, nesemnificativă a valorilor sVCAM-1 atât la animalele ovariectomizate (∅ + n6 + n3) cât şi la cele neovariectomizate (M + n6 + n3), comparativ cu animalele martor supuse regimului bogat în grăsimi dar fără dietă antioxidantă (tab. I, fig. 1)

### *Modificările vWF*

Animalele ovariectomizate cu dietă standard (O) au prezenzat o creştere semnificativă statistic (p < 0,05) a valorilor medii ale vWF, faţă de lotul neovariectomizat (M) cu acelaşi tip de dietă. Administrarea hranei bogate în PUFA n6 şi GS a dus, la cele mai mari creşteri semnificative (p < 0,05) ale valorilor vWF la animalele ovariectomizate (Ř + n6) faţă de cele neovariectomizate (M + n6). Suplimentarea dietei cu seminţe de in (PUFA n3 şi lignani) la animalele ovariectomizate (Ř + n6 + n3) a condus la scaderea moderată a valorilor acestui parametru comparativ cu cele cu dietă standard sau regim bogat în grăsimi PUFA n6 fără protecţie cu antioxidanţi (tab. II , fig. 2).

Mecanismele prin care principalii factori conţinuţi în seminţele de in, acizi graşi polisaturaţi omega 3 (PUFA n3) şi lignani ar putea contribui la ameliorarea disfuncţiei endoteliale au multe necunoscute, motiv pentru care în ultimii ani ne-au preocupat modalităţile de evidenţiere, prevenţie şi ameliorare ale disfuncţiei endoteliale, prin suplimente nutritive (alimente funcţionale) care conţin factori antioxidanţi.

TABELUL II

**Semnificaţii statistice ale valorilor medii ale vWF între loturile de studiu**

| Lot | $\bar{x}$ + SD (%) | Lot | $\bar{x}$ + SD (%) | Semnificaţie statistică |
|---|---|---|---|---|
| M | 100,0±25,96 | Ø | 152,1±41,16 | t = 2,41; GL = 8; p < 0,05 |
| M+n6 | 101,59±17,8 | Ø+n6 | 160,3±42,51 | t = 2,91; GL = 7; p < 0,05 |
| M+n6+n3 | 105,37±6,32 | Ø+n6+n3 | 143,96±68,7 | t = 1,47; GL = 8; p > 0,05 |

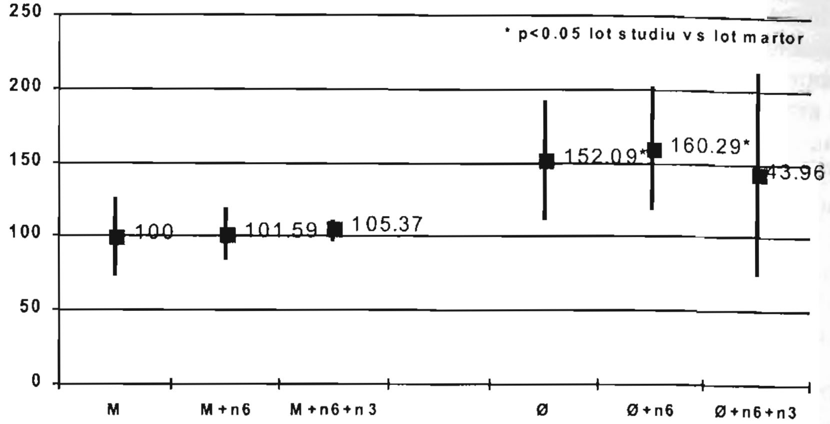


**Fig. 2.** Modificările factorului vWF prin dieta bogată în AG n3 şi lignani din seminţe de in la şobolani femele ovariectomizate (valori medii şi semnificaţii statistice)

Studii clinice recente au demonstrat o asociere inversă între concentraţia serică a lignanilor şi riscul bolilor cardiovasculare (7), cu toate acestea, nu există o armă magică pentru prevenirea bolilor cu risc crescut cardiovascular şi nu numai. Suplimentele alimentare pot fi considerate numai o parte a dietei sănătoase.

Minanuyama şi colab (8) a introdus termenul de biofactori antioxidanţi pentru un amestec alimentar de boabe fermentate care conţine extracte de germeni de grâu, boabe soia, tărâţe de orez, grâu şi suc de lămâie, ceai verde, extract de frunze verzi. Rezultatele acestor cercetări experimentale sugerează că aceştia pot ameliora unele maladii asociate cu disfuncţia endotelială cum sunt ateroscleroza, hipertensiunea arterială (9, 10).

În procesul de menţinere a echilibrului redox, a echilibrului între factorii pro şi antioxidanţi, şi prin aceasta între cei pro şi antiinflamatori, estrogenii (estronă, estradiol), se consideră că au un rol contradictoriu : în exces favorizează procesele oxidative, iar la valori normale sau uşor reduse au efecte antioxidante, prin inhibarea lipoperoxidării şi scăderea concentraţiei colesterolului seric (11). Date recente din literatură au subliniat că starea endotelilui arterelor este dependentă de protecţia estrogenică printre care şi stimularea sintezei de oxid nitric (NO) (12).

În condiţiile experimentului nostru, apariţia disfuncţiei endoteliale a fost favorizată de suprimarea estrogenilor endogeni, cu diminuarea apărării antioxidante, mai ales când s-a asociat cu aportul crescut PUFA n6 ; prezenţa disfuncţiei endoteliale a fost evidenţiată de creşterea valorilor moleculelor solubile circulante de adeziune sVCAM-1 şi, în special a vWF. Suplimentarea dietei cu PUFA n3 şi lignani a dus la reducerea moderată, nesemnificativă a valorilor acestui parametru la loturile ovariectomizate.

Rezultatele obţinute sunt în concordanţă cu studiile din literatură care au constatat relaţia dintre disfuncţia endotelială şi nivelul plasmatic al moleculelor de adeziune. Prin conţinutul în lignani, în concentraţia cea mai mare din lumea vegetală, seminţele de in au efecte antioxidante (10). Astfel seminţele de in (antioxidanţi exogeni) şi estrogenii în concentraţie fiziologică (antioxidanţi endogeni), au efecte sinergice, de prevenţie a disfuncţiei endoteliale şi astfel, de profilaxie a ATS, asa cum au evidenţiat Lucas şi colab (13).

## CONCLUZII

Rezultatele noastre confirmă prezenţa disfuncţiei endoteliale la animalele cu dezechilibru hormonal, amplificată de regimul hiperlipidic. Totodată sunt în consens cu unele studii din literatură care au evidenţiat relaţia dintre disfuncţia endotelială şi nivelul plasmatic al moleculelor solubile circulante de adeziune. Suprimarea estrogenilor endogeni prin ovariectomie a redus echilibrul sistemului de apărare antioxidant şi astfel a favorizat apariţia disfuncţiei endoteliale.

Deoarece creşterea sVCAM-1 şi vWF semnifică activarea endoteliului, considerăm că rezultatele noastre confirmă prezenţa disfuncţiei endoteliale generată de administrarea regimului hiperlipidic, atât la animalele neovariectomizate (M), cât mai ales la cele cu dezechilibru hormonal prin deficit de estrogeni (∅). Suplimentarea dietei cu seminţe de in (PUFA n3 şi lignani) a redus valorile sVCAM-1 dar mai ales ale vWF, dar fără a fi puternic semnificative statistic.

Lipsa unor rezultate bine conturate la animalele ovariectomizate, a căror dietă a fost îmbogăţită cu PUFA n3 şi lignani, sugerează că nu este suficientă doar corectarea regimului alimentar pentru prevenirea disfuncţiei endoteliale, mai ales în condiţiile existenţei mai multor factori de risc prooxidanţi (deficit de estrogeni şi creşterea aportului PUFA n6 şi grăsimi saturate), deoarece în unele circumstanţe, PUFA n3 pot deveni prooxidanţi.

Limitarea aportului alimentar cu un conţinut bogat în PUFA n6 şi grăsimi saturate şi creşterea aportului de PUFA n3 şi lignani sau alţi antioxidanţi, se impune ca o strategie preventivă sau curativă a disfuncţiei endoteliale şi aterosclerozei, în special pentru femeile la menopauză fiziologică sau chirurgicală.

## BIBLIOGRAFIE

1. Colev Luca V, Mocanu V, Tiberiu M. Patogenia endoteliopatiei diabetice. *Rev MedChir* 2000 ; 1 : 35-41.
2. Colev Luca V, Mocanu V. Din tradiţia diabetologiei experimentale la Iaşi. *Rev MedChir* 2003 ; 1 : 227-231.
3. Cybulsky M, JW Fries, AJ Williams, P Sultan, VM Davis M A Gimbrone, Jr and T Collins : Alternative spicing of human VCAM-1 in activated vascular andothelium. *Am J Pathol* 1991 ; 138 : 815-822.
4. Adams DH, P Burra, GH Hubscher, E Elas, Newman W. Endothelial activation and circulating vascular adhesion molecules in alcoholic liver disease. *Hepatol* 1995 ; 19 : 588-597.
5. Hession C et al. Cloning of murine and rat vascular cell adhesion molecule-1. *Biochem Biophys Res Commun* 1992 ; 183 : 163-170.

6. Bartlett A, Dormandz KM, Hawkez CM et al. Factor VIII related antigen: Measurement by enzyme immunoassay. *BMJ* 1976 ; 1 : 994-996.
7. Mocanu V. *Omega 3 şi bolile cardiovasculare.* Iaşi : Ed "Gr.T. Popa" UMF Iaşi, 2004.
8. Yukiko M, Takemura S, Yoshikawa T, Okada S. Fermented grain products, production, properties and benefits to health. *Rev Pathophysiol* 2003 ; 9 : 221-227.
9. Mizote A, Minamiyama Y, Kamekawa M, Okada S. A processed grain food (antioxidant biofactor, AOB) inhibits renal injury induced by ferric nitrilotriacetate in Wistar eat. *Second International Symposium on Natural Antioxidants*, Bejing, China, 2001, 87.
10. Mocanu V, Colev Luca V, Păduraru I, Ungureanu D, Stitt PA. Effects of diets enriched in n-3 fatty acids on oxidative status. *FASEB* 2002, Book of abstracts, 71.
11. Baran D, Mocanu V, Bădescu A, Iosep I. Date morfologice privind aterogeneza controlată prin dietă la rozătoare. Rev Med Chir 2003 ; 107 (3 supl.) : 21-25.
12. Stellow KRS et al. Modulatiare of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. *Circ Res* 2003 ; 93 (2) : 170-177.
13. Lucas EA, Lightfoot SA, Hammond et al. Flaxseed reduces plasma cholesterol and atherosclerotic lesion formation in ovariectomized Golden Syrian hamsters. *Atherosclerosis* 2004 ; 173 : 223-229.

**NOUTĂŢI**

### PATOGENEZA, TRATAMENTUL ŞI PREVENŢIA PNEUMONIEI PNEUMOCOCICE

*Streptococcus pneumoniae* este bine adaptat la organismul uman, fiind identificat frecvent la nivelul căilor aeriene superioare. Modul de colonizare, ce pare inofensiv, reprezintă un proces competitiv dinamic prin care gazda este afectată, agentul patogen se multiplică şi invadează căile aeriene inferioare. Gazda dispune de modalităţi de apărare celulare sau umorale, înnăscute sau dobândite, împotriva pneumococului. Descoperirea mecanismelor moleculare, prin care *Streptococcus pneumoniae* încearcă să evite sistemele de detecţie ale gazdei, stau la baza noilor opţiuni terapeutice. Versatilitatea genomului acestui agent patogen şi virulenţa generată de potenţialul poligenic indică un protocol multiplu ce va trebui să includă : polivaccinuri, combinaţii de antibiotice şi terapii imunoadjuvante, pentru un control eficient al acestuia (van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* 2009 ; 374 (9700) : 1543-1556).

*F.D. Petrariu*

### FLAVONOLII ŞI PROCIANIDINELE DIN CACAO POT MODULA ACTIVAREA POLIMORFONUCLEARELOR DE CĂTRE LIPOPOLIZAHARIDUL BACTERIAN *IN VITRO*

Flavonolii şi procianidinele izolate din cacao posedă multiple activităţi potenţial relevante pentru apărarea antioxidantă, funcţia vasculară şi funcţia imună. Conform unor studii *in vivo* şi *in vitro*, cacao poate fi un modulator anti-inflamator iar compuşi izolaţi din cacao sunt capabili de a modula producţia de eicosanoid şi agregarea trombocitelor. Studiul realizat de Kenny TP şi colaboratorii extinde aceste constatări prin examinarea efectelor in vitro ale procianidinelor din cacao asupra polimorfonuclearelor şi demonstrează că anumiţi flavonoli şi procianidine izolate din cacao pot modera un subset de căi de semnalizare derivate în urma stimulării polimorfonuclearelor de către lipopolizaharid şi pot influenţa mecanismele apoptozei. Flavonolii şi procianidinele pot reduce impactul lipopolizaharidului asupra capacităţii polimorfonuclearelor de a genera specii reactive de oxigen, interferând cu activarea căii proteinkinazei mitogen-activată. (Kenny TP, Shu SA, Moritoki Y. Cocoa flavanols and procyanidins can modulate the lipopolysaccharide activation of polymorphonuclear cells in vitro. *J Med Food* 2009 ; 12 : 1-7).

*Teodora Vremera*

# EFECTELE UNOR DIVERŞI AGENŢI COLINERGICI ASUPRA PROCESELOR COGNITIVE ŞI STRESULUI OXIDATIV LA ŞOBOLAN

**A. Ciobică[1], L. Hriţcu[1], V. Artenie[1], Manuela Pădurariu[2]**
"Alexandru Ioan Cuza" University Iaşi
School of Biology
1. Department of Molecular and Experimental Biology,
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
2. Department of Physiology

THE EFFECTS OF SOME CHOLINERGIC DRUGS ON COGNITIVE PROCESSES AND OXIDATIVE STRESS IN RAT (Abstract): Reactive oxygen species (ROS) are produced within the body during oxygen metabolism and living organisms have developed several defense mechanisms to protect themselves from oxidative stress. Under normal conditions, ROS and antioxidant systems are in balance. Oxidative stress is caused by the imbalance between production of pro-oxidants and the antioxidant defenses. The defense mechanisms include antioxidant enzymes like superoxide dismutase (SOD) or glutathione peroxidase (GPX) and several no enzymatic free radical scavengers. It has been proposed that the progressive increase in ROS and consequent oxidative damage play the major role in neurodegenerative disorders. Learning and memory show an age -related decline and this age -associated impairment extends to spatial memory tasks. Furthermore, the neural circuits between the prefrontal cortex and striatum are also involved in spatial memory. In our previous studies, we have shown the facilitatory role of nicotine and cholinergic system in learning and memory processes. In the present study, we examined whether oxidative stress contributes to the memory deficits induced by muscarinic acetylcholine receptors (mAchRS) blocked by scopolamine. We also examined the effect of nicotine on oxidative stress, and also if nicotine could attenuated the learning and memory deficits induced by blocked of mAchRS. We observed that the levels of SOD and GPX decrease in rats mAchRS blockade by scopolamine (0.75 mg/kg body weight i.p.), and the level of malondialdehyde (MDA) increase in same rats, compared with saline-treated rats. Therefore, our results suggest that the oxidative stress contributes to the learning and memory deficits in rats. **Key words**: OXIDATIVE STRESS, SCOPOLAMINE, NICOTINE

Pentru minimalizarea efectelor negative ale radicalilor liberi, organismele sunt prevăzute cu un sistem de apărare antioxidant foarte eficient. În cadrul acestui sistem de apărare, enzimele antioxidante cum ar fi superoxid dismutaza- SOD (care detoxifică radicalul superoxid), glutation peroxidaza- GPx sau malondialdehida- MDA (care detoxifică peroxizii celulari) deţin un rol deosebit de important (1).

Datorită marii lor reactivităţi, radicalii liberi au fost incriminaţi în foarte multe acţiuni nocive organismului şi mai ales pentru procesul de îmbătrânire (lezarea ADN-ului nuclear si mitocondrial şi inducerea stresul oxidativ in celule), acompaniat de grave deficienţe cognitive ce pot degenera în boli ca Alzheimer şi Parkinson (2).

Dintre toate ţesuturile, creierul conţine cel mai înalt procent de grăsimi nesaturate (3), astfel ca celulele acestuia sunt cele mai vulnerabile la atacul radicalilor liberi.

In privinţa influenţei nicotinei, un agonist specific al receptorilor nicotinici, asupra învăţării si memoriei, datele experimentale, obţinute pe animale si om, sunt contradictorii. În timp ce unii cercetători (4,5,6,7) au raportat un efect ameliorator al nicotinei asupra memoriei, alţi cercetători (8,9,10) nu au observat nici un efect sau, din contra, au raportat efecte negative. Aceste diferenţe par a se datora dozelor diferite folosite, duratei tratamentului, rasei de animal sau testelor comportamentale diferite utilizate.

În general, nicotina este considerată un mijloc de medicaţie şi automedicaţie în neurodegenerescenţe ca Alzheimer, Parkinson, sau schizofrenie (11). Mecanismele prin care nicotina intensifică procesele de învăţare si memorie, nu sunt încă elucidate (12).

Efectele nicotinei asupra stresului oxidativ sunt de asemenea controversate. În general, se consideră că mai sus amintitul efect neuroprotectiv al nicotinei nu ar implica stresul oxidativ, având în vedere că majoritatea autorilor au raportat o intensificare a acestuia sub influenţa nicotinei (12,13). Există totuşi autori care amintesc efecte antioxidante ale nicotinei, care ar implica de exemplu distrugerea radicalilor liberi produşi de MAO-B (14).

La fel ca şi în cazul proceselor de învăţare şi memorare, diferenţele par a se datora în special dozei diferite de substanţă folosită.

## MATERIAL ŞI METODĂ

Experienţele au fost efectuate pe şobolani masculi, rasa Wistar in greutate de 150-250 g la momentul începerii experienţelor. Aceştia au avut acces liber la hrană, apă *ad libitum* şi au fost crescuţi respectându-se normele de protecţie ale animalelor. Animalele au fost injectate cu ser fiziologic, nicotină şi scopolamină şi supuse unor teste comportamentale specifice (latenţa de pătrundere in camera întunecată în procedeul evitării pasive şi Testul labirintului în formă de Y), fiind apoi sacrificate la 24 ore de la terminarea ultimului test comportamental. Serul prelevat a fost folosit apoi pentru evaluarea markerilor stresului oxdativ.

### Determinarea activităţii superoxid dismutazei prin metoda Winterbourn

Activitatea superoxid dismutazei se determină pe baza capacităţii enzimei de a inhiba reducerea Nitro Blue Tetrazoliului (NBT) de către radicalii superoxid generaţi în mediul de reacţie prin fotoreducerea riboflavinei. Gradul de inhibiţie produs de enzimă în condiţii standard se estimează prin determinarea extincţiilor probei şi martorului la 560 nm, faţă de apa distilată.

O unitate de SOD reprezintă acea cantitate de enzimă care cauzează o inhibiţie de 50% din maximul de inhibiţie a reducerii NBT. În martor, care nu conţine SOD, radicalii superoxid, formaţi prin fotoreducerea riboflavinei, reduc NBT la un formazan, intensitatea culorii albastre fiind maximă (100% inhibiţie). În probă, SOD transformă o parte din radicalii superoxid în peroxid de hidrogen, iar cantitatea de formazan formată este mai mică.

Procentul de inhibiţie realizat de enzima din probă se calculează utilizând relaţia:

$\%\ \text{inhibiţie} = 100 - (E_{\text{probă}} \times 100)/E_{\text{martor}}$, unde:

$E_{\text{probă}}$ - extincţia probei;
$E_{\text{martor}}$ - extincţia martorului.

Pentru aflarea unităţilor de SOD, adică a gradului de inhibiţie produs de enzima dintr-un gram de ţesut sau sânge în timp de 1 minut se va folosi formula:

$$\%\ \text{inhibiţie/g/min} = [100 - (E_{\text{probă}} \times 100)/E_{\text{martor}}] \times [1{,}5 / 0{,}1 \times 5 \times p]$$

unde p este masa sau ser luată în calcul.

Activitatea SOD se raportează la concentraţia de proteină în extractul enzimatic sau serul sanguin. Cu alte cuvinte se va calcula activitatea specifică a SOD raportând numărul unităţilor enzimatice la numărul mg de proteină corespunzător (15).

### Determinarea activităţii glutation peroxidazei prin metoda cu DNTB

Metoda măsoară activitatea glutation peroxidazei în ser, plasmă şi omogenate de organe, utilizând ca substrat pentru enzimă peroxidul de hidrogen ($H_2O_2$) şi glutation redus (GSH). Reacţia de culoare se realizează cu acid ditio-bis-dinitro-benzoic (DNTB), iar absorbanţa maximă se măsoară spectrofotometric la 412 nm faţă de blancul reactivilor.

Se determină activitatea glutation peroxidazei în funcţie de o curbă etalon cu glutation. Activitatea enzimei se exprimă în $\mu$m GSSG/ml/min (16).

### Determinarea peroxizilor lipidici.

### Reacţia cu malon dialdehida

La temperatură ridicată şi în mediu acid dialdehida malonică (MDA) rezultată prin descompunerea peroxizilor lipidici reacţionează cu acidul 2-tiobarbituric (TBA) formând un aduct trimetinic MDA-$TBA_2$ de culoare roz care are maximul de absorbţie la 532 nm. Ţinând cont de coeficientul de molar de extincţie al aductului MDA-$TBA_2$, se calculează nmolii de MDA/ml ser cu ajutorul formulei:

nmoli MDA/ml ser $= E_p \times 39$ (17).

## REZULTATE

Administrarea substanţelor

Toate substanţele au fost dizolvate în ser fiziologic şi injectate intraperitoneal într-un volum de 1 ml/kg greutate corporală. Nicotina (free base; 0.3 mg/kg greutate corporală., i.p., Sigma) şi scopolamină hidrobromide (0.75 mg/kg., greutate corporală, i.p., Sigma) au fost administrate fie individual, fie în combinaţie, aşa cum se arată mai jos, cu o oră (nicotina) sau 30 de minute (scopolamina) înainte de testele comportamentale. Animalele din lotul martor au primit un volum egal de ser fiziologic (1 ml/ kg greutate corporală). La 24 de ore după efectuarea testelor comportamentale, animalele au fost sacrificate, prelevându-se ser, ce a fost folosit ulterior pentru probele biochimice.

Efectele tratamentului cu scopolamină şi nicotină asupra activităţii SOD din ser

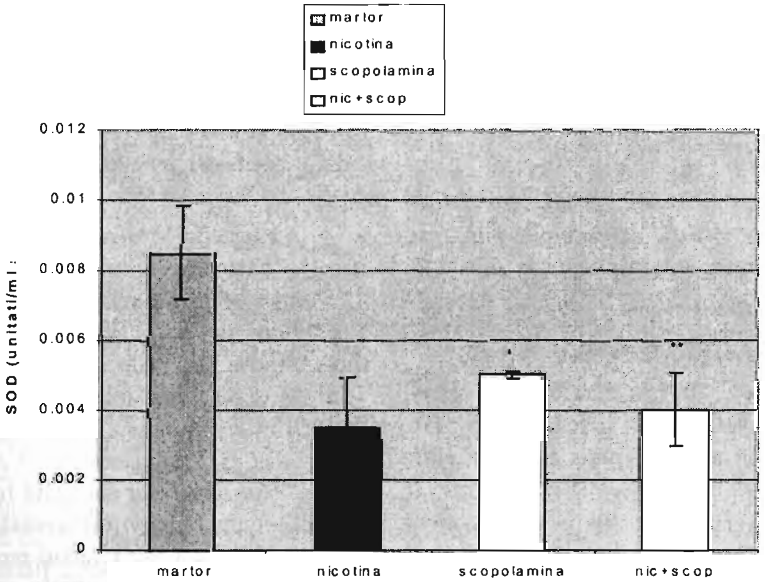


**Fig. 1.** Efectele tratamentului cu scopolamină şi nicotină asupra activităţii SOD

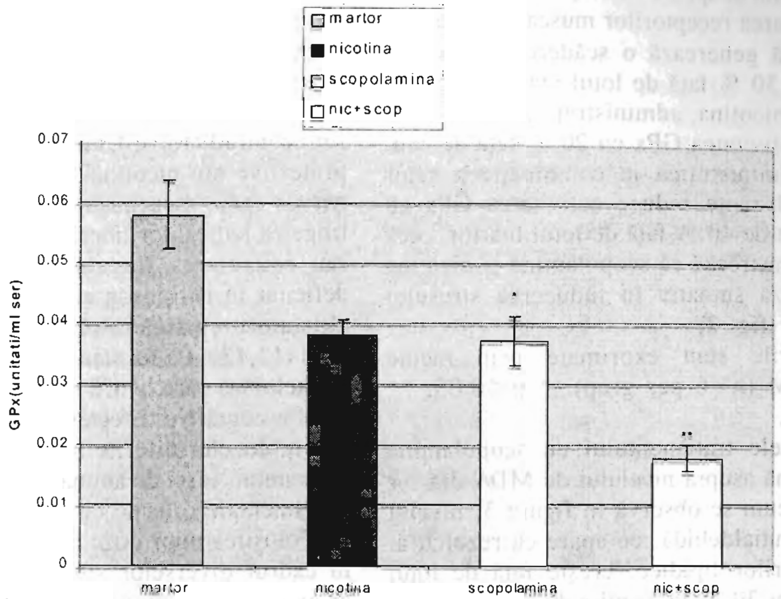


**Fig. 2.** Efectele tratamentului cu scopolamină şi nicotină asupra activităţii GPx.

Blocarea receptorilor muscarinici cu scopolamină generează o scădere a activităţii SOD cu 30 % faţă de martor. De asemenea, nicotina, administrată cronic, 7 zile, scade activitatea SOD cu mai mult de 50 % faţă de lotul martor. Administrarea în combinaţie a celor două substanţe reduce activitatea SOD cu 40 % faţă de control, de unde putem trage concluzia că scopolamina şi nicotina intensifică stresul oxidativ (fig. 1).

Valorile sunt exprimate prin medie ± S.E.M (n=6 per grup). * $p<0.05$, ** $p<0.02$.

Efectele tratamentului cu scopolamină

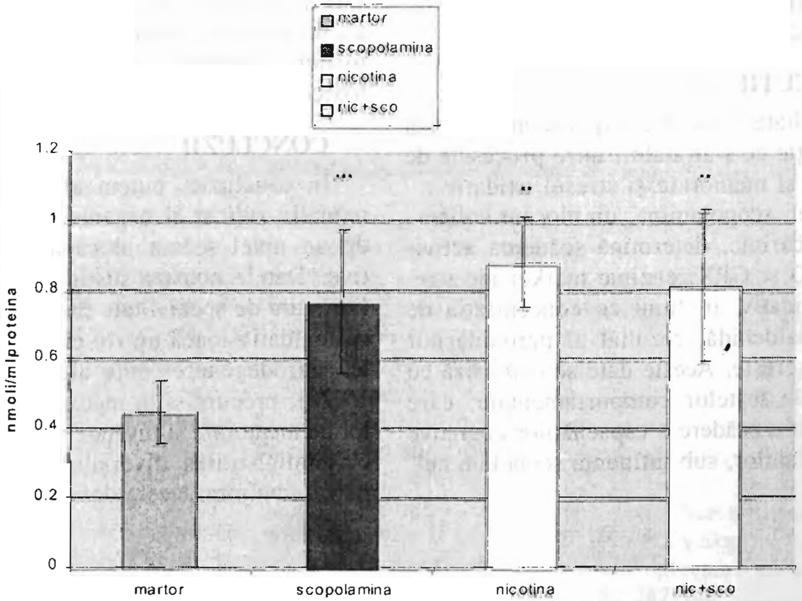


**Fig. 3.** Efectele tratamentului cu scopolamină şi nicotină asupra activităţii MDA.

şi nicotină asupra activităţii GPx din ser

Blocarea receptorilor muscarinici cu scopolamină generează o scădere a activităţii GPx cu 30 % faţă de lotul martor. De asemenea, nicotina, administrată cronic, 7 zile, scade activitatea GPx cu 20 % faţă de control. Administrarea in combinaţie a celor două substanţe reduce activitatea GPx cu mai mult de 40 % faţă de lotul martor, ceea ce demonstrează că scopolamina şi nicotina acţionează sumativ în inducerea stresului oxidativ (fig. 2).

Valorile sunt exprimate prin medie ± S.E.M (n=6 per grup). * $p<0.05$, ** $p<0.02$.

Efectele tratamentului cu scopolamină şi nicotină asupra nivelului de MDA din ser

Aşa cum se observă în figura 3, nivelul de malondialdehidă, ce apare ca rezultat al peroxidărilor lipidice, creşte faţă de lotul martor cu 30 % in cazul şobolanilor trataţi cu scopolamină şi cu 45 % în cazul şobolanilor trataţi cu nicotină, faţă de lotul martor. De asemenea, administrarea simultană de nicotină şi scopolamină determină o creştere a concentraţiei de malondialdehidă cu 40 % faţă de lotul martor.

Valorile sunt exprimate prin medie ± S.E.M (n=6 per grup). ** $p<0.02$, *** $p<0.002$.

## DISCUŢII

Rezultatele noastre experimentale arată o corelaţie ce s-ar stabili între procesele de învăţare şi memorare şi stresul oxidativ.

Astfel, scopolamina, un blocant colinergic muscarinic, determină scăderea activităţii SOD şi GPX, enzime marker ale stresului oxidativ, în timp ce concentraţia de malon-dialdehidă, rezultat al peroxidărilor lipidice, creşte. Aceste date se corelează cu rezultatele testelor comportamentale, care au indicat o scădere a capacităţilor cognitive ale şobolanilor, sub influenţa scopolaminei.

Referitor la efectul pe care îl are nicotina asupra statusului oxidativ al organismului, rezultatele noastre indică o creştere a stresului oxidativ. Referitor la acest aspect, datele din literatura de specialitate sunt contradictorii. Unii autori indică efecte protective ale nicotinei, în special la nivel nervos (prin mecanisme ce ar include distrugerea radicalilor liberi produşi de MAO-B sau restaurarea fluxului sangvin cerebral deficitar în Parkinson etc.) (14), în timp ce alţi autori remarcă rolul prooxidant al nicotinei (12,13). La fel stau lucrurile şi în cazul efectelor pe care le are nicotina asupra proceselor cognitive. Efectele diferite s-ar putea datora dozelor diferite folosite, duratei tratamentului, rasei de animal sau testelor comportamentale diferite ce sunt folosite.

Folosirea unor doze diferite de nicotină, în cadrul diverselor situaţii experimentale ar explica acest efect dual al nicotinei, care este în mod curent folosită în diferite scheme de tratament pentru boala Alzheimer (11), dar poate exercita şi un efect neurotoxic, în special prin intermediul stresului oxidativ (11,12,13). În general se consideră că stimularea receptorilor nicotinici ar avea un efect pozitiv asupra proceselor de memorare şi învăţare, însă atunci când concentraţia de nicotină o depăşeşte pe cea a receptorilor nicotinici, efectele ei pot deveni toxice (12).

## CONCLUZII

În concluzie, putem afirma că statusul oxidativ ridicat al organismului este urmat de un nivel scăzut al capacităţilor cognitive. Datele noastre susţin alte apariţii din literatura de specialitate care afirmă că stresul oxidativ joacă un rol crucial în diversele neurodegenerescenţe ale creierului (18, 19,20), precum şi în mecanismele proceselor de memorare şi învăţare (21,22), sugerând că administrarea diverşilor antioxidanţi ar putea ameliora aceste deficienţe (23).

## BIBLIOGRAFIE

1. Niţu R, Corol DI, Toma N. Radicali liberi in sisteme biologice ; efectele lor citogenetice. *Rev Inst National de C&D pentru Fizică şi Inginerie Nucleară "Horia Hulubei"* 2005 ; 2 : 34-42.
2. Nishimura H, Higuchi O, Tateshita K, Tomobe K, Okuma Y, Nomura Y. Antioxidative activity and ameliorative effects of memory impairment of sulfur-containing compounds in Allium species. *Biofactors* 2006 ; 26 (2) : 135-146.
3. Bashkatova V, Meunier J, Maurice T, Vanin A. Memory impairments and oxidative stress in the hippocampus of in-utero cocaine-exposed rats. *Neuroreport* 2005 ; 16 : 1217-1221.
4. Decker MW, Brioni JD, Bannon AW, Arneric SP. Diversity of neural nicotinic acetylcholine receptors : lessons from behavior and implications for CNS therapeutics. *Life Sci* 1995 ; 56 : 545-570.
5. Hefco V, Yamada K, Hefco A, Hriţcu L, Tiron A, Nabeshima T. Effects of nicotine on memory impairment induced by blockade of muscarinic, nicotinic and dopamine D2 receptors in rats. *Eur J Pharmacol* 2003 ; 474 : 227-232.
6. Levin ED, Rezvani AH. Development of nicotinic drug therapy for cognitive disorders. *Eur J Pharmacol* 2000 ; 39 : 141-146.
7. Levin ED, Simon B. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacol* 1998 ; 138 : 217-230.
8. Dunnet SB, Martel FL. Proactive interference effects on short-term memory in rats, Basic parameters and drug effects. *Behav Neurosci* 1990 ; 104 : 655-665.
9. Heisham SJ, Taylor RC, Henningfield JE. Nicotine and smoking : a review of effects on human performance. *Exp Clin Psychopharmacol* 1994 ; 2 : 345-395.
10. Spilich GJ, June L, Renner J. Cigarette smoking and cognitive performance. *Br J Addiction* 1992 ; 87 : 1313-1326.
11. Mihailescu S, Drucker-Colin R. Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Arch Med Res* 2000 ; 31 : 131-144.
12. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychol Rev* 2007 ; 7 : 259-273.
13. Kode A, Yang SR, Rahman I. Differential effects of cigarette smoke on oxidative stress and proinflammatory cytokine release in primary human airway epithelial cells and in a variety of transformed alveolar epithelial cells. *Respir Res* 2006 ; 7 : 132-140.
14. Ho A. Two wrongs make a right : Nicotine and caffeine as defensive agents against Parkinson's disease. *Nutrition Bytes* 2002 ; 8 : 1-8.
15. Ilouno LE, Shu EN, Igbokwe GE. An improved technique for the assay of red blood cell superoxide dismutase (SOD) activity. *Clin Chim Acta* 1996 ; 247 : 1-6.
16. Fukusawa K, Tokomura A. Glutathione peroxidase in tissues of vitamine e-deficient mouse. *J Nutr Sci Vit* 1976 ; 22 : 405-407.
17. Sonoki K, Nakashima S, Takata Y et al. Decreased lipid peroxidation following periodontal therapy in type 2 diabetic patients. *J Periodontol* 2006 ; 7 : 1907-1913.
18. Baloyannis SJ. Mitochondrial alterations in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006 ; 9 : 119-126.
19. Mancuso M, Siciliano G, Filosto M, Murri L. Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease : new developments. *J Alzheimers Dis* 2006 ; 9 : 111-117.
20. Melo JB, Agostinho P, Oliveira CR. Involvement of oxidative stress in the enhancement of acetylcholinesterase activity induced by amyloid beta-peptide. *Neurosci Res* 2003 ; 45 : 117-127.
21. Manikandan S, Padma MK, Srikumar R et al. Effects of chronic noise stress on spatial memory of rats in relation to neuronal dendritic alteration and free radical-imbalance in hippocampus and medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 2006 ; 399 : 17-22.
22. Gromov LA, Seredi PI, Syrovatskaia LP, Ovinova GV, Filonenko MA. Free radical mechanisms of memory disorders of toxic origin and experimental therapy of the condition. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1993 ; 4 : 24-26.
23. Yao JK, Reddy RD van Kammen DP. Oxidative damage and schizophrenia : an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001 ; 15 : 287-310.

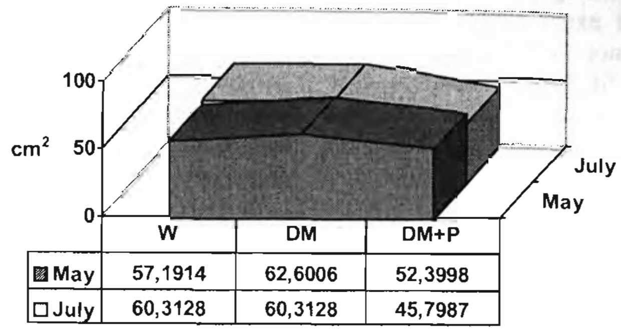
*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009- vol. 113, nr. 3*

# BENEFICIAL DEXA-RELATED EFFECTS OF NATURAL POLYPHENOLS ON EXPERIMENTALLY-INDUCED DIABETES MELLITUS COMPLICATIONS

**C. Pohaci, Marinela Groza, Laura Mareş, Manuela Ciocoiu, Magda Bădescu**
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
Department of Pathophysiology

BENEFICIAL DEXA-RELATED EFFECTS OF NATURAL POLYPHENOLS ON EXPERIMENTALLY-INDUCED DIABETES MELLITUS COMPLICATIONS (Abstract): The benefits of the proanthocyanidins, polyphenols extracted from black grapes seeds, have been shown by using as experimental model, namely streptozotocin-induced diabetes mellitus on Wistar white rats. **Material and method**: Streptozotocin was administered in a single intraperitoneal dose of 60 mg/Kg body mass. Vegetal polyphenols were administered as water solution, in a dose of 0.028 mg/Kg body mass, p.o. (through tube feeding), every two days, for a period of 16 weeks. We performed DEXA bone mineral density tests, in order to determine BDM (bone mineral density in g/cm²), BMC (body mass index expressed in g) and fat (%Fat) in control and diabetic animals, before and after polyphenol delivery. **Results**: The evolution of bone mineral density depending on the area, in diabetic males, measured from the beginning to the end of the experiment, has shown a significant decrease, especially in the femur area. In diabetic males that received polyphenol treatment, these differences are statistically minimum. Bone mineral density depending on the area showed the highest differences in the spine, followed by the cervical spine. In diabetic males that received polyphenol treatment, we noticed a 4-7% decrease of their body fat as compared to the beginning of the experiment, for all the analyzed samples. As for the spine, the highest BMC difference depending on the area was found in diabetic males with polyphenol intake, and the overall highest difference was noticed in diabetic males. The body fat index we studied in the male groups was the lowest in the diabetic males. **Conclusion**: Osteoporosis regression due to polyphenols proves the benefits of proanthoyianidins used treating the chronic complications of diabetes mellitus. **Key words**: DIABETES MELLITUS, GRAPE SEEDS, POLYPHENOLS, PROANTHOYIANIDINS

Recent cohort studies indicate that diabetes itself is associated with increased risk of fracture of the hip, proximal humerus, and foot (4). Observational studies and animal models suggest that decreased bone strength in diabetes may contribute to fracture risk but this remains a controversial issue. Type 1 diabetes is associated with modest reductions in bone mineral density (BMD) but type 2 diabetes is often characterized by elevated BMD. Diabetes can impact bone through multiple pathways, some with contradictory effects, including obesity, changes in insulin levels, higher concentrations of advanced glycation end products in collagen, hypercalciuria associated with glycosuria, reduced renal function, lower insulin-like growth factor-I, microangiopathy, and inflammation (5). A better understanding of how diabetes metabolism and treatments affect bone would improve fracture prevention efforts in diabetic adults. Osteoporosis, which is currently considered a major public health challenge due to its complications, for instance fragile bone fractures is diagnosed based on bone mineral density tests (BDM) in accordance with the WHO criteria. The predictive value of BDM for osteoporosis-triggered fractures is universally acknowledged and diagnosis and treatment criteria rely on it (7,9).



| | W | DM | DM+P |
|---|---|---|---|
| ▨ May | 57,1914 | 62,6006 | 52,3998 |
| ☐ July | 60,3128 | 60,3128 | 45,7987 |

**Fig. 1.** Areas on which we performed bone mineral density tests in males

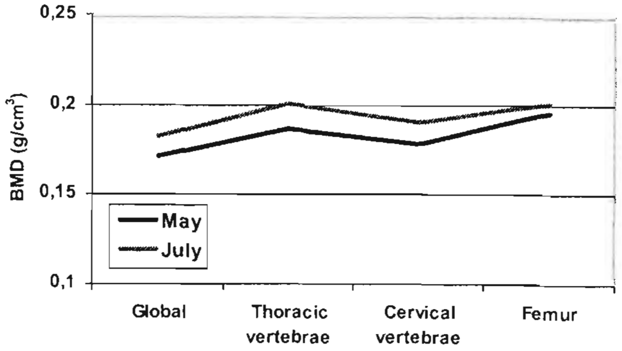


**Fig. 2.** Evolution of bone mineral density in control males

## MATERIALS AND METHODS

The data presented in this article were collected by using the experimental model of streptozotocin-induced diabetes perfected and used within the physiopathology department at the University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa", Iaşi.

The research was made on Wistar white rats, adult males, with an average weight of 250-280, which were analyzed in 4 groups of 10 animals.

**W Group** = witness, normal rats;

**DM Group** = rats with diabetes caused through the streptozotocin (STZ) injection 60 mg /KG body mass, single dose, intraperitoneal, rapid;

**P Group** = rats who were administered vegetal polyphenols under the form of solution (in distilled water), in a dose of 0,028g/KG body mass, p.o., (by tube feeding) every two days, for a period of 16 weeks.

**DM+P Group** = rats who were administered a polyphenolic preparation for 3 weeks before and 13 weeks after the induction of diabetes mellitus.

The diabetes was obtained through the administration of STZ [2-deoxi-2(3-metil--nitrozo-ureido)-p-glucopiranose] in a single dose of 60mg/KG body mass, 1% solution intraperitoneal (i.p.), after fasting 18 hours. Streptozotocin was used (cytotoxical antibiotic synthesized of *Streptomyces achromonogenes*) obtained from SIGMA, S-0130, Lot 31K1379. The method has the advantage, as compared to the surgical pancreatectomy, of respecting the exocrine pancreas and, consequently of not influencing the digestive processes (2,6). The administered dose of vegetal polyphenols (extracted from black grapes seeds) was of 0.028%g/KG body mass every two days, as solution, entherally (by tube feeding). The dry polyphenols extract was diluted in DMSO, 100 ml polyphenolic solution containing 840 mg natural polyphenols, 95mL distilled water and 5mL DMSO.

The animals were kept in normal microclimate conditions. The clinical state of the animals was observed daily, the water and food ingestion, diuresis, glycosuria, and the possible presence of ketone bodies. The animals were weighed every seven days.

The DEXA bone mineral density test was performed in an Endocrinology Clinic on HOLOGIC 100 equipment, using special software for small animals. We analyzed the dynamic evolution of bone mineral density, namely the fat percentage in the entire body (12).

## RESULTS AND DISCUSSIONS

Bone mineral density tests performed on laboratory animals, at the beginning and end of the experiment, respectively (3th of May and 10th of July 2008). We analyzed 3 parameters:

- BDM (bone mineral density in g/cm$^2$)
- BMC (body mass index expressed in g)
- Body fat (%Fat).

The bone mineral density evolution depending on the area, measured in control males from the beginning throughout the end of the experiment was not statistically significant in any of the bone mineral density tests: overall $\chi^2 = 0.03$; GL = 1; $p = 0.85$; spine $\chi^2 = 0.30$; GL = 1; $p = 0.58$; cervical spine $\chi^2 = 0.11$; GL = 1; $p = 0.74$; femur $\chi^2 = 0.80$; GL = 1; $p = 0.37$.

In our experiment on control males, their body fat has a slight increase (0.4-1.8%) at the end of the experiment, in all the samples we analyzed.

As for the bone mineral density evolution depending on the area, measured in diabetic males from the beginning throughout the end of the experiment, we noticed significant statistic differences: overall $\chi^2 = 23.42$; GL = 1; $p < 0.001$; spine $\chi^2 = 11.26$; GL = 1; $p = 0.0008$; cervical spine $\chi^2 = 9.42$; GL = 1; $p = 0.002$; femur $\chi^2 = 27.85$; GL = 1; $p < 0.001$; the highest being at the femur level.

We noticed a 7-11% body fat decrease in diabetic males from the beginning to the end of the experiment, in all analyzed samples.

Comparing body mass index to bone mineral density in diabetic males, we found significant statistic differences in the spine, lumbar and femur areas, except for the overall comparison (5). In diabetic males receiving polyphenol treatment we noticed significant statistic differences in the evolution of their bone mineral density throughout the experiment:

- overall $\chi^2 = 34.60$; GL = 1; $p < 0.001$;
- spine $\chi^2 = 56.09$; GL = 1; $p < 0.001$;
- cervical spine $c^2 = 45.78$; GL = 1; $p < 0.001$;
- femur $\chi^2 = 29.07$; GL = 1; $p < 0.001$. The highest difference in bone mineral density depending on the area was recorded in the spine, followed by the cervical spine.

The body mass index also showed strong statistic differences, depending on the examined area, throughout the surveyed period and in all the bone mineral density tests performed; the highest increase was in the cervical spine, while both the femur and overall BMCs were lower at the end than at the beginning: overall $\chi^2 = 134.81$; GL = 1; $p < 0.001$; spine $\chi^2 = 809.02$; GL =

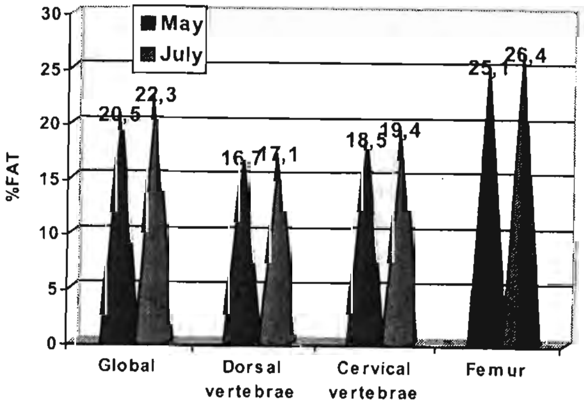


**Fig. 3.** Evolution of body fat percentage in control males

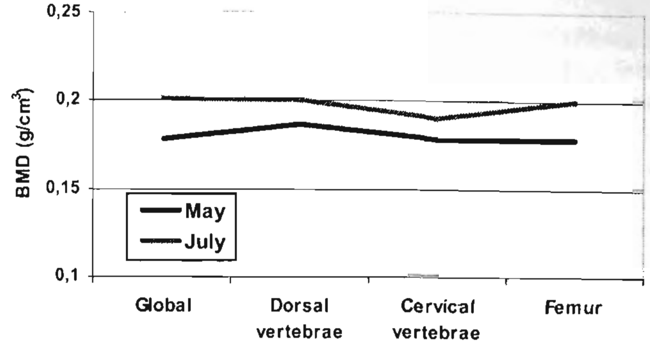


**Fig. 4.** Evolution of bone mineral density in diabetic males

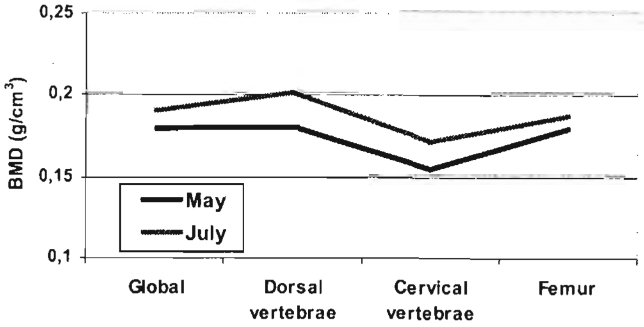


**Fig. 5.** Evolution of bone mineral density in diabetic males undergoing polyphenol treatment

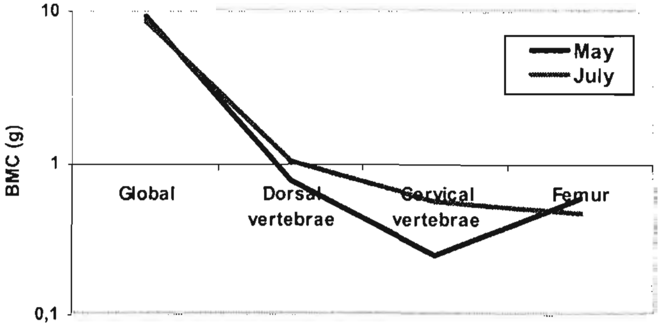


**Fig. 6.** Evolution of body mass index in diabetic males undergoing polyphenol treatment

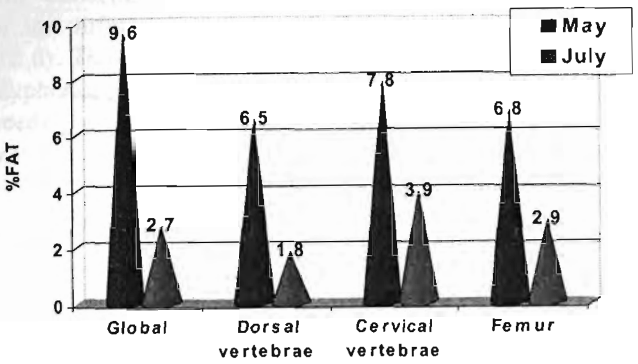


**Fig. 7.** Evolution of body fat percentage in diabetic males undergoing polyphenol treatment

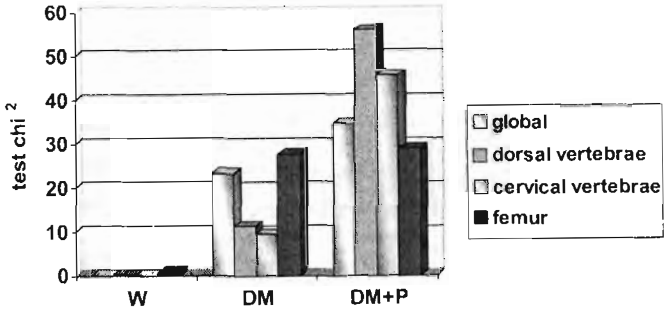


**Fig. 8.** Values of $c^2$ BDM test depending on the group of males considered

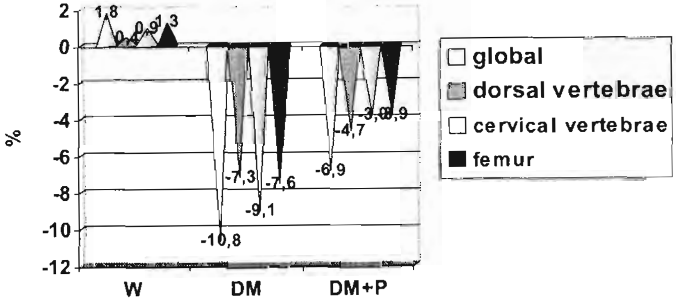


**Fig. 9.** Body fat percentage differences in the groups of males

1 ; $p < 0.001$ ; cervical $\chi^2 = 1679.20$ ; GL = 1 ; $p < 0.001$ ; femur $\chi^2 = 52.45$ ; GL = 1 ; $p < 0.001$.

We noticed a 4-7% body fat decrease in diabetic males undergoing polyphenol treatment from the beginning to the end of the experiment, in all analyzed samples.

Comparing body mass index to bone mineral density in diabetic males undergoing polyphenol treatment, we found significant statistic differences both globally and in all the samples we analyzed. Comparing the bone mineral densities of the two groups of males, the most statistically significant difference depending on the area was noticed in diabetic males undergoing polyphenol treatment (6).

The body mass index in the groups of males had the most statistically significant difference depending on the area in diabetic males at the femur level, followed by males undergoing polyphenol treatment at the cervical spine level (4). As for the spine, the highest BMC difference depending on the area was found in diabetic males with polyphenol intake, and the highest overall significant difference was noticed in diabetic males. The body fat percentage studied on the groups of males had the most dramatic decrease in the diabetic male group.

## CONCLUSIONS

Osteoporosis, characterized by bone mass decrease and the occurrence of various degrees of bone fragility, increases bone fracture risks. Due to the serious metabolic imbalances caused by diabetes mellitus, osteoporosis is one of the frequent complications of this condition §10,11ţ. The aim of this study was to point out some dilemmas about the existence and pathogenesis of primary diabetic osteopathy as a separate entity, based on currently available studies. Expert disagreements are present not only about the occurrence of generalized osteopathy with diabetic disease, but also about direct relationship between metabolic diabetes control and bone metabolism and influence of disease duration on bone changes. Insulin and insulin-like growth facotr (IGF) affect bone metabolism (12). We performed DEXA bone mineral density tests, in order to determine BDM (bone mineral density in g/cm$^2$), BMC (body mass index expressed in g) and fat (%Fat) in control and diabetic animals, before and after polyphenol delivery.

The evolution of bone mineral density depending on the area, in diabetic males, measured from the beginning to the end of the experiment, has shown a significant decrease, especially in the femur area. In diabetic males that received polyphenol treatment, these differences are statistically minimum (8). Bone mineral density depending on the area showed the highest differences in the spine, followed by the cervical spine. In diabetic males that received polyphenol treatment, we noticed a 4-7% decrease of their body fat as compared to the beginning of the experiment, for all the analyzed samples. As for the spine, the highest BMC difference depending on the area was found in diabetic males with polyphenol intake, and the overall highest difference was noticed in diabetic males (1). The body fat index we studied in the male groups was the lowest in the diabetic males. Osteoporosis regression due to polyphenols proves the benefits of proanthoyianidins used treating the chronic complications of diabetes mellitus.

This experiment shows the benefits of natural polyphenols extracted from black grapes seeds to osteoporosis regression on diabetic male rats (3). Extremely low bone mineral density in diabetic patients is improved by polyphenol delivery. Significantly low body fat percentage in diabetic rats is also improved by polyphenol intake. Care of patients with diabetes should include an assessment of bone health. Prudently extending these results to humans, we may conclude that a dietary intake rich in natural polyphenols would lead to the regression of diabetes complications in general and osteoporosis in particular in diabetic human patients.

## REFERENCES

1. Auger C, Caporicio B, Landrault N et al. Red wine phenolic compounds reduce plasma lipids and lipoprotein B, and prevalent earlyaortic atherosclerosis in hipercholesterolemic Golden Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*). J Nutr 2002 ; 132 : 1207-1213.
2. Bors W, Michel C, Stettmaier K. *Flavonoids and Their Free Radical Reactions*. Inst. Strahlenbiol., The Virtual Free Radical School-Oxygen Society Education Program, Germany, 2001, 1-15.

3. Campos Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F, Serrano Pardo MD, Garcia-Cervigon AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus : a prospective study. *Osteoporos Int* 2000 ; 11 : 455-459.
4. Cummings S, Melton LJ 3rd. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002 ; 359 : 1761-1766.
5. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture : results from the Nord-Trondelag Health Survey. *Diabetologia* 1999 ; 42 : 920-925.
6. Fuhrman B, Volkova N, Suraski A, Aviram M. White wine with red wine-like properties : increase extraction of grape skin polyphenols improves the antioxidant capacity of the derived white wine, *J Agric Food Chem* 2001 ; 49 : 3164-3168.
7. Hirano Y, Kishimoto H, Hagino H, Teshima R. The change of bone mineral density in secondary osteoporosis and vertebral fracture incidence. *J Bone Miner Metab* 1999 ; 17 : 119-124.
8. Howard A, Chopra M, Turnham D, Strain J, Fuhrman B, Aviram M. Red wine consumption and inhibition of LDL oxidation : what are the important components? *Med Hypoth* 2002 ; 59 : 101-104.
9. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture : the Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1198-1203.
10. Kayath MJ, Dib SA, Vieiaa JG. Prevalence and magnitude of osteopenia associated with insulin--dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1994 ; 8 : 97-104.
11. Nakamura Y. Effects of grape seed polyphenols on serum and hepatic lipid contents and fecal steroid excretion in normal and hypercholesterolemic rats. *J Health Sci* 2002 ; 48 : 570-578.
12. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in post-menopausal women. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1192-1197.

## NOUTĂŢI

### RISCUL HEMORAGIC LA PACIENŢII VÂRSTNICI SUB TRATAMENT CU ANTICOAGULANTE PENTRU O FIBRILAŢIE ATRIALĂ ESTE MODERAT

Subiecţii vârstnici beneficiază cel mai mult de pe urma tratamentului anticoagulant (TAC) în cazul unei fibrilaţii atriale (FA) ; complicaţiile hemoragice prezumate în aceste cazuri conduc adesea la diminuarea dozelor sau chiar la renunţarea la tratament. De aceea, obţinerea unor date fiabile pentru evaluarea riscului hemoragic la pacienţii în vârstă de peste 80 de ani aflaţi sub TAC pentru o FA, devine esenţială. Autorii desfăşoară un studiu observaţional asupra a 783 de subiecţi cu FA, care urmează un TAC, din care, la intrarea în studiu, 180 aveau mai mult de 80 de ani. Pe parcursul desfăşurării studiului 83 de pacienţi au decedat (45 în vârstă de peste 80 de ani), 9 dintre aceştia prin complicaţii hemoragice. Pe parcursul studiului 94 de subiecţi au prezentat sângerări : 37 majore (1,4/100 pacienţi/an) şi 57 minore (2,2/100 pacienţi/an). După cum era de aşteptat, sângerările majore s-au manifestat cu precădere în grupul subiecţilor cu vârsta peste 80 de ani, dar în limite rezonabile (1,9 faţă de 0,9/100 pacienţi/an, p=0,004), cu precădere la cei care au prezentat un accident vascular ischemic (odds ratio 2,5, p=0,007). O analiză de regresie a confirmat asocierea între vârsta peste 80 de ani şi riscul de sângerare (odds ratio 2,0). Studiul confirmă faptul că pacienţii la care necesitatea unui TAC este crescută sunt şi cei la care riscul hemoragic este mai evident, iar la subiecţii de peste 80 de ani riscul hemoragic este acceptabil, sub rezerva unui control riguros al efectului terapeutic anticoagulant (Poli D et al. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54 : 999-1002).

*Al. D. Ciochină*

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR***

**ACTUALITĂŢI**

# UNELE CONSIDERAŢII PRIVIND CONSUMUL DE VIN ŞI BOLILE CARDIOVASCULARE

**Lucia Chetreanu**[1], **Maria Liliana Iliescu**[2]
1. Cabinet Medical Individual "Procardia" Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Management

ABOUT WINE INTAKE AND CARDIOVASCULAR DISEASES (Abstract): There is a (almost) new current understanding of the health effects of alcohol consumption. The alcohol remains a risk factor in certain diseases. Recent population studies and plausible mechanisms suggest a protective effect of alcohol against coronary disease. International comparisons, starting from 1819, suggest that the type of beverage has a main role (the 'French Paradox').

**Key words**: CARDIOVASCULAR DISEASE, ALCOHOL INTAKE, RED WINE, RISK FACTOR, POPULATION STUDIES

Începând cu secolul XX, s-a înregistrat o transformare remarcabilă a tabloului morbidităţii din ţările industrializate. Infecţiile care s-au dovedit, de-a lungul istoriei, principalele cauze ale morţii premature şi ale dizabilităţilor cronice, au scăzut rapid ca importanţă. În acelaşi timp s-a înregistrat o creştere relativă, dar şi absolută, a impactului bolilor netransmisibile în populaţie (1).

Descrierea magnitudinii şi distribuţiei bolilor şi accidentelor, precum şi a cauzelor ce le generează, sunt premise importante pentru strategiile de promovare a sănătăţii populaţionale. Deşi accentul a fost pus, în general, pe cuantificarea şi descrierea caracteristicilor indicatorului de mortalitate, în prezent, eforturile sunt direcţionate spre analiza şi interpretarea implicaţiilor medicale şi socio-economice ale bolii în populaţie (1).

Datele care privesc doar efectele bolilor şi accidentelor, exprimate prin numărul de decese sau de spitalizări, estimează nevoile de îngrijiri curative sau paleative. Analiza factorilor de risc pentru sănătate reprezintă obiectivul major al prevenţiei bolilor şi a accidentelor, iar evaluarea nivelului mortalităţii şi morbidităţii consecutive acţiunii factorilor de risc se face frecvent în contextul metodologiilor tradiţionale care ţin cont de individ luat ca un caz separat. Din aceste considerente, a fost necesară implementarea unei metodologii unitare care să permită compararea riscurilor pentru sănătate la nivel de macrocomunitate, astfel încât rezultatele să poată fi extrapolate, identificându-se schimbările sistematice la nivel mondial (Comparative Risk Assessment module of the Global Burden of Disease -GBD-2000) (2).

Această metodologie a fost utilizată pentru a analiza 26 factori de risc în 14 regiuni epidemiologice ale globului (tab. I).

O mare pondere a încărcăturii morbide populaţionale este atribuită acestor factori majori de risc, dimensiunea acestora fiind mult mai mare decât se estima anterior studiului. Strategiile şi politicile de sănătate, care au drept ţintă aceste riscuri cunoscute, pot avea rezultate substanţiale, chiar nebă-

TABELUL I

**Rezultatele cercetărilor epidemiologice pentru evaluarea unor factori de risc pentru daly în 14 zone geografice** *(după: WHO, Global Burden of Disease -GBD- 2000)*

| **Cauze** | *DALY* | |
|---|---|---|
| | **Nr. (milioane)** | % |
| Mame şi copii subponderali | 138 | 9,5 |
| Relaţii sexuale neprotejate | 92 | 4,1 |
| Hipertensiune arterială | 64 | 4,4 |
| Fumat | 59 | 4,1 |
| **Alcoolism** | **58** | **4,0** |

**DALY: Disability Adjusted Life Years*

nuite, asupra îmbunătăţirii stării de sănătate a populaţiei şi o creştere consecutivă a calităţii vieţii (3).

Dintre factorii de risc menţionaţi, alcoolul se constituie într-un subiect controversat, fiind considerat, în raport de tipul de băutură şi cantitate, ca având şi rol pozitiv asupra organismului uman, respectiv protectiv împotriva bolilor cardiovasculare (4).

Din antichitate se cunoşteau efectele posibil benefice ale vinului roşu asupra sănătăţii umane, menţionate în descrierile lui Paracelsus, Plinius şi Galenus. Hippocrate (459-377 î.C.) a sugerat întrebuinţarea vinului drept tranchilizant, analgezic şi diuretic.

*Efectele alcoolului asupra morbidităţii cardiovasculare.* Rezultatele unui studiu prospectiv (Health Professionals Follow-Up Study) care a supus examinării peste 50.000 persoane de sex masculin, relevă că riscul pentru bolile cardiovasculare (BCV) s-a redus la Ľ dintre bărbaţii investigaţi care au consumat între 3-5 g/zi de alcool pur.

Într-un alt studiu prospectiv (Copenhagen Heart Study), al cărui design a avut la bază studiul Framingham, desfăşurat pe un lot de 6000 bărbaţi şi 7000 femei, pe parcursul a 12 ani (începând cu 1976), s-a evidenţiat o corelaţie inversă între consumul de alcool şi riscul BCV, acesta fiind de trei ori mai mic în cazul consumului zilnic comparativ cu consumul de alcool doar o dată pe săptămână sau mai rar (4). La consumatorii a 2 doze alcool/zi s-a redus cu 40% riscul accidentelor cardiovasculare acute (5,6).

Diversitatea studiilor realizate sau în desfăşurare, indică faptul că un consum moderat de alcool se poate constitui într-un beneficiu adus inimii şi întregului sistem cardiovascular. Acestea au evidenţiat creşterea importantă a HDL-colesterol, reducerea considerabilă a presiunii arteriale şi a fracţiei LDL-colesterol, care este implicată în procesul de aterogeneză concomitent cu inhibarea procesului de formare a trombilor intravasculari.

După Asociaţia Americană de Cardiologie (AHA), este recomandat consumul moderat de alcool atât la sexul masculin (2 doze/zi), cât şi la cel feminin (1 doză/zi), ceea ce corespunde unei cantităţi de 15 - 30 g alcool pur.

Studiile populaţionale au sugerat că vinul roşu are în componenţa lui o cantitate importantă de substanţe cu efect antioxidant asupra proceselor peroxidative ce au loc la nivelul întregului organism, între care şi resveratrolul.

*Mecanismele biologice responsabile de efectul benefic al alcoolului.* În 1987, Masquelier a demonstrat că proantocianidolii prezenţi în vinuri oferă protecţie împotriva procesul de ateroscleroză prin intermediul: acţiunii asupra colagenului, ceea ce conferă rezistenţă şi elasticitate peretelui arterial; degradării colesterolului prin activitatea de cofactori ai vitaminei C şi prin diminuarea permeabilităţii parietale

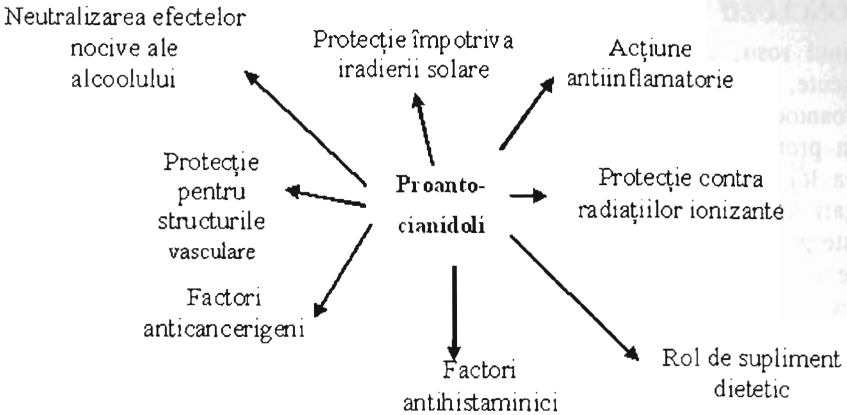

Neutralizarea efectelor nocive ale alcoolului
Protecţie împotriva iradierii solare
Acţiune antiinflamatorie
Protecţie pentru structurile vasculare
Proanto-cianidoli
Protecţie contra radiaţiilor ionizante
Factori anticancerigeni
Factori antihistaminici
Rol de supliment dietetic

**Fig. 1.** Mecanismele de protecţie ale proantocianidolilor asupra organismului uman (adaptat după J. Masquelier)

prin inhibarea histidin-decarboxilazei (HD). Efectele protective ale proantocianidolilor se reflectă şi asupra întregului organism uman, nu numai la nivelul pereţilor arteriali, prin neutralizarea radicalilor liberi (7) (fig. 1).

Excesul de ROS (reactive oxygen species) este asociat cu hipertensiunea arterială, iar compuşii antioxidanţi şi agenţii care întrerup formarea de superoxid prin intermediul NAD(P)H - oxidazei reduc remodelarea vasculară, îmbunătăţesc funcţia vasculară, scad intensitatea inflamaţiei şi presiunea sangvină. Astfel, terapiile antioxidante, bazate pe inhibarea formarii ROS sau pe creşterea concentraţiei compuşilor antioxidanţi, pot fi utile în reducerea leziunilor vasculare şi a hipertensiunii arteriale.

Stresul oxidativ poate determina leziuni celulare prin eliberarea ROS, precum şi mutaţii ale ADN mitocondrial datorită oxidării bazelor azotate. Astfel, leziunile care sunt provocate la nivel miocardic de un aport insuficient de oxigen, sunt evidenţiate prin depolarizarea diastolică parţială sau reducerea moderată a potenţialului transmembranar. Aceste fenomene caracterizează faza acută a infarctului de miocard şi sunt responsabile de apariţia manifestărilor vizibile electrocardiografic: tulburările de ritm şi de conducere şi reducerea contractilităţii fibrelor miocardice implicate.

ROS pot stimula oxidarea lipoproteinelor cu densitate mică (LDL), iar ox-LDL care nu sunt recunoscute de receptorul pentru LDL, pot fi captate de receptori cu rol de curăţire din macrofage, contribuind la formarea celulelor spumoase şi a plăcii aterosclerotice.

Proprietăţile antivirale şi bactericide ale polifenolilor şi rolul lor protector împotriva aterosclerozei şi de antioxidant în reacţii biochimice, care protejează sistemul cardiovascular, atrag atenţia asupra rolului profilactic al derivaţilor polifenolici, precum flavonoidele din vinurile albe sau plante din flora spontană, respectiv antociani, procianidoli din vinurile roşii şi fructele de pădure (afine, mure, coacăze) în contextul respectării unei igiene alimentare corespunzătoare, orientată spre creşterea calităţii vieţii (8).

Procianidinele dimerice, oligomerice şi polimerice au rol important în exercitarea acţiunii antioxidante, proprietate care poate fi folosită în scop terapeutic sau preventiv, contra efectelor patologice pentru că în mare parte acestea sunt datorate faptului că, ingerat în exces, alcoolul nu poate fi oxidat decât prin intermediul radicalilor liberi.

## CONCLUZII

Vinul roşu, comparativ cu alimentele cunoscute, conţine cea mai mare cantitate de proantocianidoli, iar flavonoidele intervin în protecţia cardiovasculară prin activitatea lor antioxidantă şi antiplachetar - agregativă.

Este general acceptat că un consum zilnic de vin roşu, în cantităţi mici, exercită un efect protector faţă de afecţiunile cardiovasculare.

Acţiunea antiseptică se datorează anumitor compuşi polifenolici, şi aceasta lipseşte în sucul de struguri deoarece este necesar a se produce scindarea în timp a structurilor antocianice, cu eliberarea de agliconi şi acizi fenolici care prezintă o activitate bactericidă semnificativă.

Efectul bactericid al vinului roşu provine în mod particular din existenţa malvidolului şi a acidului p-cumaric. În timp ce agliconul este eficace asupra germenilor Gram negativ (*Salmonella, Shigella, Proteus, Escherichia, Vibrio* etc.) acidul p-cumaric îşi manifestă influenţa asupra germenilor Gram pozitiv (*Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus*). Vinurile albe, lipsite de antociani, nu pot manifesta activităţi bactericide, decât datorită acizilor fenolici pe care îi conţin în cantităţi relativ mici (9).

Sunt recunoscute efectele pozitive ale unor polifenoli, în special flavonoide, asupra tulburărilor de permeabilitate şi fragilitate capilară, sindrom varicos, retinopatie diabetică (10,11).

## BIBLIOGRAFIE

1. Davidson DM. Cardiovascular effects of alcohol. *West J Med* 1989; 151: 430-439.
2. Murray CJL, Lopez AD. *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020.* Cambridge: Harvard University Press, 2001.
3. Chiuve ES, Giovannucci LE, Hankison ES. Alcohol intake and methylenetetrahydrofolate reductase polimorphism modify the relation of folate intake to plasma homocisteine. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 155-162.
4. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: a historical overview. *Novartis Found Symp* 1998; 216: 2-12.
5. Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2145-2150.
6. Mukamal KJ et al. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *NEJM* 2003; 348: 109-118.
7. Masquelier J. *A Lifetime Devoted to OPC and Pycnogenols.* Alfa Omega Editrice Pub, 1996.
8. Belenky P, Bogan KL, Brenner Ch. NAD$^+$ metabolism in health and disease. *Trends Biochem Sci*; 2007; 32: 12-19.
9. Rodrigo R, Bosco Cl. Oxidative stress and protective effects of polyphenols: Comparative studies in human and rodent kidney. A review. *Comparative Biochem Physiol part C: Toxicol & Pharmacol* 2006; 142: 317-327.
10. Hertog MG et al. Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: the Caerphilly Study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (5): 1542-1544.
11. Renaud S, Lanzmann-Petithory D, Gueguen R, Conard P. Alcohol and mortality from all causes. *Biol Res* 2004; 37 (2): 183-187.

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

# ANALIZA COMPARATIVĂ A DOUĂ METODE DE EVALUARE A ALIMENTAŢIEI PERSOANELOR VÂRSTNICE INSTITUŢIONALIZATE

**Costinela Georgescu[1,2], F.D. Petrariu[2], Viorica Gavăt[2]**
1. Direcţia de Sănătate Publică Galaţi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Igienă şi Sănătatea mediului

COMPARATIVE ANALYSIS OF TWO DIFFERENT METHODS OF NUTRITION QUALITY ASSESSMENT AT ELDERLY INSTITUTIONALIZED PERSONS (Abstract): A nutrition assessment is an evaluation of both objective and subjective data connected to an individual's food intake, lifestyle and medical record. In this study we've tried to assess, by two distinct methods, the nutrition of elderly persons, and to reveal some differences that result from the accuracy of each method in part. **Material and method**: The study focused on a group of 195 elderly institutionalized persons from Galaţi city, living in three different locations (A, B, C), along a period of 5 years. The quality of their nutrition was assessed by 60 standard nutritional inquiries, and by applying an individual questionnaire regarding to their subjective perception of the same aspect. Statistical analysis of the results was performed with programs *EpiInfo 3.3* and *SPSS 16.0*. **Results**: On a subjective perspective (data collected from questionnaires) there are no significant differences between all these three groups of elderly persons about the quality of their food, the adequacy to their age requirements and about the misbalances observed in structuring the meals. Also, the majorities from every group appreciate that their nutrition registered an improvement since they were accepted in the institution. If we analyze retrospective the quality of the received food, in location A an elderly receives significantly more vegetables with 5% carbohydrates (both $p<0.001$) and fruits (both $p<0.001$) than in locations B and C. In the second location elderly menus contains significantly more milk (both $p<0.001$) and fish (both $p<0.001$) than in locations A and C. Comparative with the first two locations, in the third one menus excel in meat ($p=0.004$ and $p=0.0026$) and potatoes (both $p<0,001$). Conclusion : Even we've identified significantly differences between the average daily intakes elderly don't perceive them, as a consequence of their age and health status. Summarizing, the assessment of nutrition quality at elderly persons, should be compulsory an objective one. **Key words**: ELDERLY, NUTRITION QUALITY, INSTITUTIONALIZED, ASSESSMENT

Pentru persoanele vârstnice alimentaţia este influenţată de un complex de factori mezologici, sociali, economici şi individuali. Un vârstnic poate fi ajutat să se alimenteze corect, dacă i se cunosc nevoile nutritive şi dacă se admite din start faptul că îmbătrânirea îi poate afecta funcţia digestivă (1,2, 3,4).

În sens invers, îmbătrânirea este un proces natural, iar unii factori precum bagajul genetic, alimentaţia adecvată, activitatea fizică şi un tonus psihic bun, pot avea efecte pozitive asupra sa (1,2,3,4).

## OBIECTIVE

În această lucrare ne-am propus să analizăm alimentaţia persoanelor vârstnice instituţionalizate în centre de asistenţă socială, în raport cu nevoile specifice vârstei lor biologice (printr-o metodă obiectivă, ancheta alimentară cantitativă) şi felul cum este percepută alimentaţia, în diversele ei aspecte, de către aceste persoane (printr-o metodă subiectivă, prin aplicarea unui chestionar individual). De asemenea, un alt obiectiv al lucrării a fost să evidenţieze, dacă există, diferenţele dintre cele două metode evaluare.

## MATERIAL ŞI METODĂ

Acest studiu este de tip retrospectiv şi a fost realizat în colaborare cu A.S.P.J. Galaţi Evaluarea a luat în calcul un interval de timp de 5 ani (2002-2006). Mediul instituţional a fost reprezentat de trei centre de asistenţă a vârstnicilor din judeţul Galaţi : Căminul pentru persoane vârstnice *„Sf. Spiridon”* (A), Căminul pentru persoane vârstnice *„Ştefan cel Mare”* (B) şi *Centrul Medico-Social* Galaţi (C). În total au fost efectuate în cele trei instituţii, pentru cei 5 ani, 60 anchete alimentare, folosind metoda statistică, datele fiind culese anual, în lunile ianuarie, mai, august şi octombrie. Datele obţinute au fost comparate cu recomandările Ministerului Sănătăţii, referitoare la alimentaţia persoanelor vârstnice (necesarul pe grupe de alimente) şi au fost calculate variaţiile procentuale medii pentru toate grupele de alimente analizate.

Prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu programul *EpiInfo 3.3*, prin analiză univariată, folosind indicatori statistici descriptivi. Pentru calculul semnificaţiei statistice între diferite valori medii s-a aplicat testul *t-Student*.

De asemenea, la finalul intervalului analizat, cei 195 de subiecţi au fost chestionaţi referitor la percepţia personală a diverselor aspecte legate de propria lor alimentaţie. Răspunsurile subiecţilor la întrebările din chestionar au fost analizate comparativ cu pachetul de programe *SPSS 16.0*, prin aplicarea testului *Pearson* $\chi^2$, pentru repartiţiile frecvenţelor ce au caracteristici distincte.

TABELUL I

**Analiza indicatorilor statistici descriptivi pentru aportul de alimente din instituţiile analizate**

| GRUPELE DE ALIMENTE (cantităţi exprimate în gr/persoană/zi) | *Căminul „Sfântul Spiridon”* | | | *Căminul „Ştefan cel Mare”* | | | *Centrul Medico - Social Galaţi* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Media | Mediana | Deviaţia standard (σ / DS) | Media | Mediana | Deviaţia standard (σ / DS) | Media | Mediana | Deviaţia standard (σ / DS) |
| **CARNE** | 116,25 | 117,42 | 27,77 | 106,27 | 107,09 | 44,17 | 147,40 | 141,25 | 36,15 |
| **PREPARATE DIN CARNE** | 72,27 | 80,51 | 23,72 | 71,18 | 71,61 | 24,30 | 76,82 | 77,93 | 18,88 |
| **PEŞTE** | 27,79 | 0,00 | 38,46 | 51,23 | 53,88 | 14,40 | 17,84 | 13,54 | 16,79 |
| **LAPTE** | 79,72 | 78,97 | 62,61 | 230,15 | 202,54 | 104,53 | 42,50 | 51,57 | 29,61 |
| **DERIVATE DIN LAPTE** | 61,46 | 63,48 | 17,78 | 72,14 | 73,47 | 26,35 | 54,00 | 56,26 | 13,65 |
| **OUĂ** | 20,00 | 20,33 | 10,41 | 19,13 | 18,11 | 8,47 | 23,60 | 24,16 | 8,55 |
| **GRĂSIMI ANIMALE** | 15,19 | 14,17 | 9,57 | 13,95 | 13,66 | 6,45 | 5,99 | 4,78 | 4,63 |
| **GRĂSIMI VEGETALE** | 34,30 | 35,21 | 6,67 | 55,18 | 49,31 | 46,17 | 54,25 | 52,83 | 7,68 |
| **CARTOFI** | 253,11 | 266,52 | 53,98 | 99,10 | 71,99 | 91,91 | 412,22 | 416,77 | 98,74 |
| **PÂINE** | 308,96 | 311,40 | 30,50 | 359,91 | 328,29 | 137,36 | 198,60 | 195,66 | 11,11 |
| **DERIVATE DIN CEREALE** | 73,41 | 68,87 | 23,59 | 373,09 | 367,74 | 55,44 | 113,18 | 112,00 | 16,23 |
| **LEGUMINOASE USCATE** | 25,07 | 21,75 | 11,65 | 223,18 | 251,54 | 100,01 | 17,84 | 14,39 | 11,24 |
| **LEGUME CU 5% HC** | 248,37 | 228,29 | 74,94 | 145,70 | 148,76 | 38,95 | 133,83 | 114,81 | 66,30 |
| **LEGUME CU 10% HC** | 194,93 | 189,65 | 52,82 | 54,88 | 55,75 | 21,56 | 205,78 | 212,02 | 24,67 |
| **FRUCTE** | 97,85 | 105,99 | 62,78 | 10,30 | 10,55 | 7,11 | 29,41 | 8,89 | 41,43 |
| **PRODUSE ZAHAROASE** | 97,58 | 94,64 | 20,20 | 101,60 | 93,05 | 23,35 | 105,00 | 106,96 | 19,70 |

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

Cele trei grupuri de vârstnici sunt alcătuite predominant din persoane de sex masculin. Repartiţia persoanelor pe grupe de vârstă, arată că în prima locaţia predomină persoanele de peste 71 ani, în timp ce în locaţia a doua cele între 61-80 ani, iar în locaţia a treia, cei între 71-80 ani.

În ceea ce priveşte nivelul de educaţie, studiile acestora se rezumă pentru majoritatea asistaţilor la şcoala primară (31,8%), pe locul doi se situează cei cu şcoală generală (22,6%), urmează cei cu liceul (16,4%), cei cu şcoală profesională (15,4%), fără şcoală (7,7%) şi cei cu studii superioare (6,1%). Diferenţele între instituţii privind distribuţia nivelului de instruire a persoanelor asistate nu sunt semnificative statistic.

**Ancheta alimentară cantitativă** (pe grupe de alimente)

Ancheta alimentară cantitativă urmăreşte acoperirea necesarului de alimente, separat în cele trei instituţii (tab. I). Analiza cantitativă are la bază recomandările nutriţioniştilor, care diferenţiază aportul mediu zilnic, la cele două sexe.

La *Căminul pentru persoane vârstnice „Sfântul Spiridon”*:

- aportul mediu este excesiv pentru femei privind preparatele din carne, produsele zaharoase, derivatele din lapte, leguminoasele uscate, derivatele din cereale, grăsimile vegetale, carne, peşte, pâine şi ouă ;
- pentru bărbaţi aportul excesiv se re-

TABELUL II

**Variaţiile procentuale ale aportului de alimente în cele trei instituţii analizate**

| GRUPELE DE ALIMENTE | *Căminul pentru persoane vârstnice „Sfântul Spiridon”* | | *Căminul pentru persoane vârstnice „Ştefan cel Mare”* | | *Centrul Medico - Social Galaţi* | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Variaţia procentuală a aportului la bărbaţi (%) | Variaţia procentuală a aportului la femei (%) | Variaţia procentuală a aportului la bărbaţi (%) | Variaţia procentuală a aportului la femei (%) | Variaţia procentuală a aportului la bărbaţi (%) | Variaţia procentuală a aportului la femei (%) |
| CARNE | +45,31 | +45,31 | +32,84 | +32,84 | +84,25 | +84,25 |
| PREPARATE DIN CARNE | +381,80 | +381,80 | +374,53 | +374,53 | +412,13 | +412,13 |
| PEŞTE | +38,95 | +38,95 | +156,15 | +156,15 | -10,82 | -10,82 |
| LAPTE | -62,04 | -62,04 | +9,60 | +9,60 | -79,76 | -79,76 |
| DERIVATE DIN LAPTE | +207,30 | +207,30 | +260,70 | +260,70 | +170,01 | +170,01 |
| OUĂ | 0,00 | +33,33 | -4,35 | +27,53 | +18,00 | +57,34 |
| GRĂSIMI ANIMALE | -24,05 | 1,27 | -30,25 | -7,00 | -70,06 | -60,07 |
| GRĂSIMI VEGETALE | +71,50 | +128,67 | +175.90 | +267,87 | +171,24 | +261,65 |
| CARTOFI | -6,26 | -6,26 | -63,30 | -63,30 | 52,67 | +52,67 |
| PÂINE | +2,99 | +23,58 | +19,97 | +43,96 | -33,80 | -20,56 |
| DERIVATE DIN CEREALE | +144,70 | +267,05 | +1143,63 | +1765,45 | +277,26 | +465,90 |
| LEGUMINOASE USCATE | +150,70 | +150,70 | +2131,80 | +2131,80 | +78,43 | +78,43 |
| LEGUME CU 5% HC | -0,65 | +12,90 | -41,72 | -33,77 | -46,47 | -39,17 |
| LEGUME CU 10% HC | -27,80 | -7,18 | -79,67 | -73,87 | -23,78 | -2,01 |
| FRUCTE | -55,52 | -51,08 | -95,32 | -94,85 | -86,63 | -85,30 |
| PRODUSE ZAHAROASE | +225,27 | +225,27 | +238,67 | +238,67 | +250,01 | +250,01 |

feră la preparatele din carne, produsele zaharoase, derivatele din lapte, leguminoasele uscate, derivatele din cereale, grăsimile vegetale, carne şi peşte;

- aportul este normal la bărbaţi pentru pâine, ouă, legume cu 5% HC şi cartofi;
- aportul este normal la femei pentru grăsimi animale şi legume cu 10% HC şi cartofi;
- aportul mediu este carenţat la bărbaţi pentru lapte, fructe, legume cu 10% HC şi grăsimi animale;
- aportul mediu este carenţat la femei în lapte şi fructe (tab. II).

La *Căminul pentru persoane vârstnice „Ştefan cel Mare”* aportul mediu este:

- excesiv la bărbaţi pentru leguminoase uscate, derivate din cereale, preparate din carne, derivate din lapte, produse zaharoase, grăsimi vegetale, peşte, carne; excesiv la femei pentru leguminoase uscate, derivate din cereale, preparate din carne, derivate din lapte, produse zaharoase, grăsimi vegetale, peşte, carne, pâine şi ouă;
- normal la bărbaţi pentru lapte şi ouă şi la femei pentru lapte şi grăsimi animale;
- în surplus doar la bărbaţi pentru pâine;
- carenţat la bărbaţi pentru fructe, legume cu 10% HC, cartofi, legume cu 5% HC şi grăsimi animale şi la femei pentru fructe, legume cu 10% HC, cartofi, legume cu 5% HC (tab. II).

La *Centrul Medico - Social Galaţi* aportul mediu este:

- excesiv la bărbaţi pentru preparate din carne, derivate din cereale, produse zaharoase, grăsimi vegetale, derivate din lapte, carne, leguminoase uscate şi cartofi; excesiv la femei pentru preparate din carne, derivate din cereale, produse zaharoase, grăsimi vegetale, derivate din lapte, carne, leguminoase uscate, cartofi şi ouă;
- normal la femei pentru legume cu 10% HC;
- deficitar la ambele sexe pentru peşte;
- în surplus doar la bărbaţi pentru ouă;
- carenţat la bărbaţi în fructe, lapte, grăsimi animale, legume cu 5% HC, pâine şi legume cu 10% HC şi la femei în fructe, lapte, grăsimi animale, legume cu 5% HC şi pâine; (tab. II).

În continuare am realizat o analiză comparativă între cele trei instituţii prezentate, pentru a identifica aspectele prin care diferă semnificativ cele trei tipuri de alimentaţie.

Rezultatele testării semnificaţiei statistice, în urma aplicării testului *t-Student* dintre aportul mediu din grupele alimentare de origine animală din *Căminul“Sfântul Spiridon”* şi *Căminul “Ştefan cel Mare* indică diferenţe înalt semnificative pentru lapte (t=5,521, GL=38, p=0,000002) şi semnificative pentru peşte (t=2,552, GL=38, p=0,0148). Pentru carne, preparate din carne, ouă, grăsimi animale şi derivate din lapte diferenţele de aport au fost nesemnificative.

Rezultatele testării semnificaţiei statistice în urma aplicării testului *t-Student dintre aportul mediu din grupele alimentare de origine vegetală din Căminul“Sfântul Spiridon”* şi *Căminul “Ştefan cel Mare* indică diferenţe înalt semnificative pentru derivate din cereale (t=22,24, GL=38, p<0,001), legume cu 5% hidrocarbonaţi (t=5,436, GL=38, p=0,000003), legume cu 10% hidrocarbonaţi (t= 10,97, GL=38, p<0,001), leguminoase uscate (t=8,799, GL=38, p<0,001), fructe (t=6,197, GL=38, p=0,0000003) şi semnificative pentru grăsimi vegetale (t=2,001, GL=38, p=0,0525). Pentru pâine şi produse zaharoase diferenţele de aport au fost nesemnificative.

Din analiza datelor prezentate rezultă că:

- persoanele asistate în *Căminul „Sfântul Spiridon”* primesc cantităţi semnificativ mai mari de: legume cu 5% HC, legume cu 10% HC, fructe şi cartofi.
- persoanele asistate în *Căminul „Ştefan cel Mare”* primesc cantităţi semnificativ mai mari de: lapte, peşte, grăsimi vegetale, derivate din cereale şi leguminoase uscate (fig. 1).

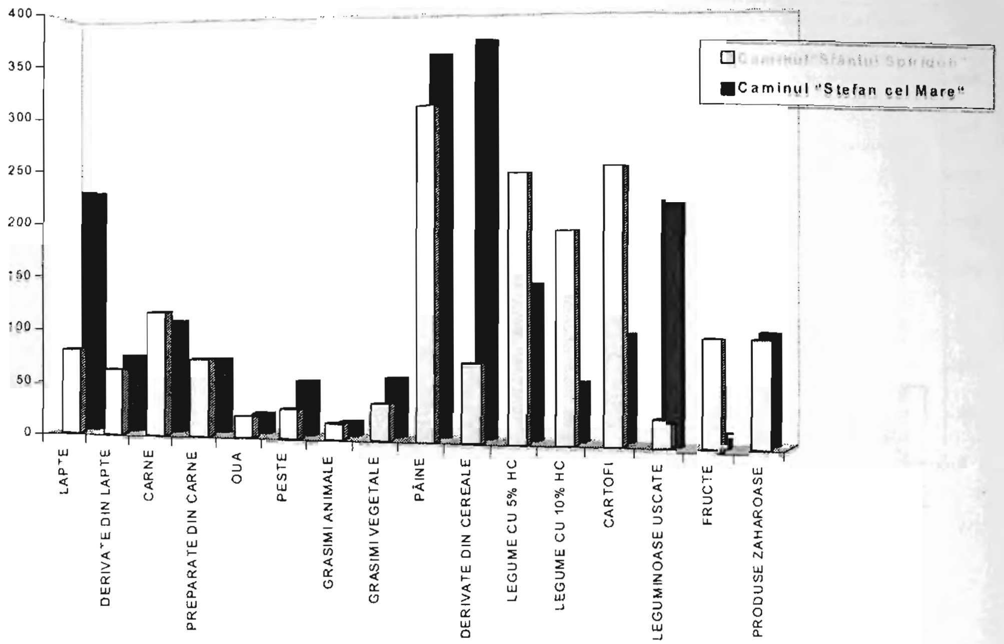


**Fig. 1.** Analiza comparativă a aportului mediu din fiecare grupă de alimente în *Căminul „Sfântul Spiridon”* şi în *Căminul “Ştefan cel Mare“*

A doua analiză comparativă a fost realizată între *Căminul“Sfântul Spiridon”* şi *Centrul Medico - Social Galaţi*.

Rezultatele testării semnificaţiei statistice în urma aplicării testului t-Student între aportul mediu din grupele alimentare de origine animală din *Căminul“Sfântul Spiridon”* şi *Centrul Medico - Social Galaţi* indică: diferenţe înalt semnificative pentru carne (t=3,056, GL=38, p=0,004) si grăsimi animale (t=3,8709, GL=38, p=0,000413) şi semnificative pentru lapte (t=2,403, GL=38, p=0,0212). Diferenţe nesemnificative au fost pentru derivate din lapte, preparate din carne, ouă şi peşte.

Rezultatele testării semnificaţiei statistice, în urma aplicării testului *t-Student* dintre aportul mediu din grupele alimentare de origine vegetală între aportul mediu din grupele alimentare de origine vegetală din *Căminul“Sfântul Spiridon”* şi *Centrul Medico - Social Galaţi* indică diferenţe înalt semnificative pentru pâine (t=15,024, GL= 38, p<0,001), pentru derivate din cereale (t=6,211, GL=38, p=0,0000029), legume cu 5% hidrocarbonaţi (t=5,119, GL=38, p=0,000009), cartofi (t=6,323, GL=38, p=0,0000007), leguminoase uscate (t=1,995, GL=38, p=0,053), fructe (t=4,069, GL =38, p=0,00023), grăsimi vegetale (t= 8,7698, GL=38, p<0,001). Diferenţe nesemnificative s-au înregistrat pentru legume cu 10% HC şi produse zaharoase.

Din evaluarea datelor prezentate rezultă că:

- persoanele asistate în *Căminul „Sfântul Spiridon”* primesc cantităţi semnificativ mai mari de: lapte, grăsimi animale, pâine, legume cu 5% HC, leguminoase uscate şi fructe;
- persoanele asistate în *Centrul Medi-*

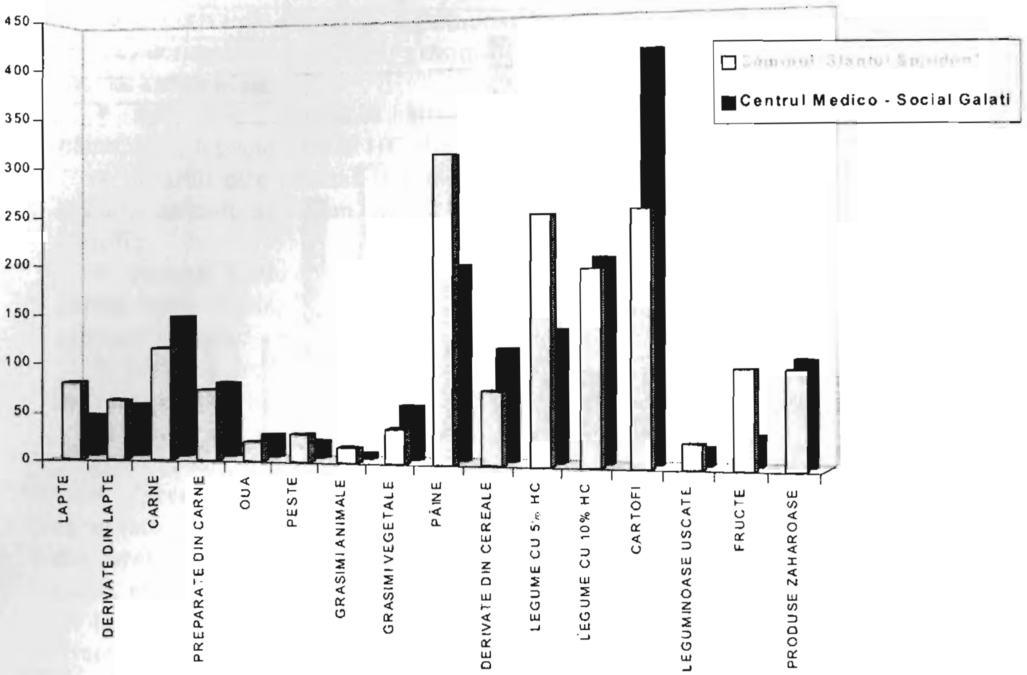


**Fig. 2.** Analiza comparativă a aportului mediu din fiecare grupă de alimente în *Căminul „Sfântul Spiridon"* şi în *Centrul Medico - Social Galaţi*

*co - Social Galaţi* primesc cantităţi semnificativ mai mari de: carne, derivate din cereale, grăsimi vegetale şi cartofi (fig. 2).

A treia analiză comparativă a fost realizată între *Căminul "Ştefan cel Mare* şi *Centrul Medico - Social Galaţi*.

Rezultatele testării semnificaţiei statistice, în urma aplicării testului *t-Student* între aportul mediu din grupele alimentare de origine animală din *Căminul"Ştefan cel Mare"* şi *Centrul Medico - Social Galaţi* indică diferenţe înalt semnificative pentru lapte (t=7,7239, GL=38, p<0,001), derivate din lapte (t=2,733, GL=38, p=0,0094), carne (t=3,222, GL=38, p=0,0026), peşte (t=6,752, GL=38, p=0,00000005) şi grăsimi animale (t=4,481, GL=38, p= 0,000066). Diferenţe nesemnificative au fost identificate pentru preparate din carne şi ouă.

Rezultatele testării semnificaţiei statistice, în urma aplicării testului *t-Student* între aportul mediu din grupele alimentare de origine vegetală din *Căminul"Ştefan cel Mare"* şi *Centrul Medico - Social Galaţi* indică diferenţe înalt semnificative pentru pâine (t=5,234, GL=38, p=0,0000063), pentru derivate din cereale (t=20,121, GL= 38, p<0,001), legume cu 10% hidrocarbonaţi (t=20,598, GL=38, p<0,001), cartofi (t=10,3808, GL=38, p<0,001), leguminoase uscate (t=9,1248, GL=38, p< 0,001), fructe (t=2,033, GL=38, p=0,049). Diferenţe nesemnificative au fost probate pentru legume cu 5% hidrocarbonaţi, produse zaharoase şi grăsimi vegetale.

Sintetizând datele prezentate rezultă că:

- persoanele asistate în *Căminul "Ştefan cel Mare"* primesc cantităţi semnificativ mai mari de: lapte, derivate din lapte, peşte, grăsimi animale, pâine, derivate din cereale şi leguminoase uscate;
- persoanele asistate în *Centrul Medico - Social Galaţi"* primesc cantităţi semnificativ mai mari de: carne, legume cu 10% HC, cartofi şi fructe (fig. 3).

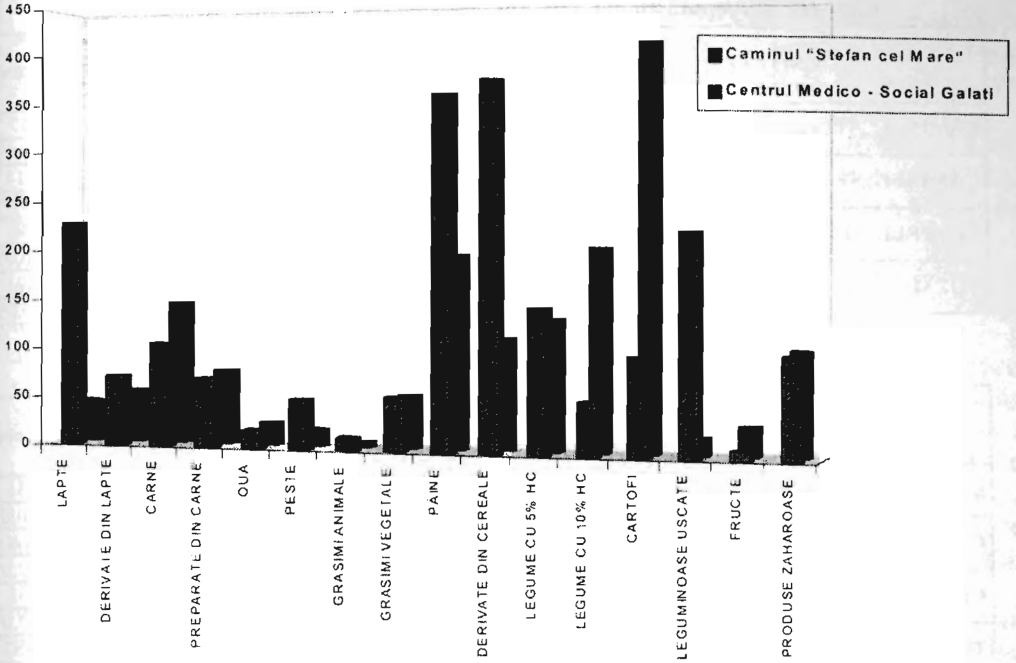


**Fig. 3.** Analiza comparativă a aportului mediu din fiecare grupă de alimente în *Căminul "Ştefan cel Mare"* şi în *Centrul Medico - Social Galaţi*

De asemenea, la finalul persoanelor vârstnice instituţionalizate li s-a solicitat, prin aplicarea unui chestionar individual, să îşi evalueze alimentaţia în punctele ei esenţiale.

După colectarea datelor am remarcat o complianţă variabilă la acest gen de investigaţie din partea persoanelor vârstnice, variind de la 64,10% (125 de răspunsuri valide) la 99,48% (194 de răspunsuri valide).

Testarea semnificaţiei statistice între modurile în care cele trei grupuri de persoane asistate îşi percep alimentaţia este prezentată în tabelurile următoare (tab. III, IV, V, VI).

Prin aplicarea testului Pearson $\chi^2$ datelor din tabelul III ($c^2$=6.154, GL=6, p=0,406) nu au rezultat diferenţe semnificative între cele trei grupuri de respon-

TABELUL III

**Cum îşi apreciază vârstnicii alimentaţia în ansamblu**

| UNITATEA | | Mâncarea de la cămin este... | | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Foarte proastă | Proastă | Bună | Foarte bună | |
| CĂMINUL „ŞTEFAN CEL MARE" | Cazuri | 0 | 5 | 21 | 11 | 37 |
| | % | 0% | 13,5% | 56,8% | 29,7% | 100,0% |
| CĂMINUL „SF. SPIRIDON" | Cazuri | 2 | 24 | 70 | 20 | 116 |
| | % | 1,7% | 20,7% | 60,3% | 17,2% | 100,0% |
| CENTRUL MEDICO-SOCIAL | Cazuri | 1 | 6 | 29 | 5 | 41 |
| | % | 2,4% | 14,6% | 70,7% | 12,2% | 100,0% |
| TOTAL | Cazuri | 3 | 35 | 120 | 36 | 194 |
| | % | 1,5% | 18,0% | 61,9% | 18,6% | 100,0% |

TABELUL IV

**Cum este percepută alimentaţia din perspectiva adaptării la nevoile vârstei**

| UNITATEA | | Consideraţi că alimentaţia Dvs. de la cămin este adecvată vârstei | | Total |
|---|---|---|---|---|
| | | Da | Nu | |
| CĂMINUL „ŞTEFAN CEL MARE" | Cazuri | 33 | 4 | 37 |
| | % | 89,2% | 10,8% | 100,0% |
| CĂMINUL „SF. SPIRIDON" | Cazuri | 85 | 29 | 114 |
| | % | 74,6% | 25,4% | 100,0% |
| CENTRUL MEDICO-SOCIAL | Cazuri | 30 | 10 | 40 |
| | % | 75,0% | 25,0% | 100,0% |
| TOTAL | Cazuri | 148 | 43 | 191 |
| | % | 77,5% | 22,5% | 100,0% |

TABELUL V

**Evaluarea retrospectivă a propriei alimentaţii**

| UNITATEA | | De când sunteţi în cămin alimentaţia Dvs. este? | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Mai bună decât înainte | Mai proastă decât înainte | La fel | |
| CĂMINUL „ŞTEFAN CEL MARE" | Cazuri | 17 | 7 | 11 | 35 |
| | % | 48,6% | 20,0% | 31,4% | 100,0% |
| CĂMINUL „SF. SPIRIDON" | Cazuri | 49 | 29 | 32 | 110 |
| | % | 44,5% | 26,4% | 29,1% | 100,0% |
| CENTRUL MEDICO-SOCIAL | Cazuri | 15 | 12 | 11 | 38 |
| | % | 39,5% | 31,6% | 28,9% | 100,0% |
| TOTAL | Cazuri | 81 | 48 | 54 | 183 |
| | % | 44,3% | 26,2% | 29,5% | 100,0% |

TABELUL VI

**Percepţia subiectivă a vârstnicilor referitoare la includerea diverselor alimente în meniul lor**

| Ce vă lipseşte din meniul zilnic ? | | *Căminul „Ştefan cel Mare" (%)* | *Căminul „Sfântul Spiridon (%)* | *Centrul Medico - Social Galaţi(%)* | *Număr de respondenţi* | *TESTUL Pearson $\chi^2$* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Fructele** | **DA** | 45,5 | 54,1 | 35,7 | 186 | $\chi^2$=4,242<br>GL=2 p=0,120 |
| | **NU** | 55,5 | 45,9 | 64,3 | | |
| **Carnea** | **DA** | 12,5 | 16,3 | 19 | 172 | $\chi^2$=0,572<br>GL=2 p=0,751 |
| | **NU** | 87,5 | 87,3 | 81 | | |
| **Brânzeturile** | **DA** | 25 | 13,9 | 16,7 | 175 | $\chi^2$=2,181<br>GL=2 p=0,336 |
| | **NU** | 75 | 86,1 | 83,3 | | |
| **Legumele** | **DA** | 12,5 | 11,3 | 4,9 | 170 | χ2=1,611<br>GL=2 p=0,447 |
| | **NU** | 87,5 | 88,7 | 95,1 | | |
| **Dulciurile** | **DA** | 21,2 | 32,7 | 17,1 | 178 | χ2=4,324<br>GL=2 p=0,115 |
| | **NU** | 78,8 | 67,3 | 82,9 | | |
| **Produse de regim** | **DA** | 16,1 | 16,1 | 16,7 | 166 | χ2=0,007<br>GL=2 p=0,997 |
| | **NU** | 83,9 | 83,9 | 83,3 | | |
| **Alte produse** | **DA** | 0 | 16,7 | 7,9 | 125 | χ2=5,049<br>GL=2 p=0,080 |
| | **NU** | 100 | 83,3 | 92,1 | | |

denţi (194 răspunsuri valide).

Prin aplicarea testului Pearson $\chi^2$ datelor din tabelul IV ($\chi^2$=3.606, GL=2, p=0,165) nu au rezultat diferenţe semnificative între cele trei grupuri de respondenţi (191 răspunsuri valide).

Prin aplicarea testului Pearson $\chi^2$ datelor din tabelul V ($\chi^2$=1,333 , GL=4, p=0,856) nu au rezultat diferenţe semnificative între cele trei grupuri de respondenţi (183 răspunsuri valide).

Prin aplicarea testului Pearson $\chi^2$ datelor din tabelul VI nu au rezultat diferenţe semnificative între cele trei grupuri de respondenţi.

## CONCLUZII

Cele trei tipuri de alimentaţie din instituţiile analizate au în comun polarizarea: pe de o parte este *excesul* în produse derivate din lapte, carne şi preparate din carne, grăsimi vegetale, derivate din cereale şi leguminoase uscate, iar la polul opus se află *carenţa* în fructe (pentru toate persoanele asistate), grăsimi animale şi legume cu 10% glucide (doar pentru bărbaţii asistaţi).

Metoda de evaluare obiectivă a celor trei tipuri de alimentaţie (ancheta alimentară sezonieră, efectuată prin metoda statistică), deşi nu este una perfectă ca şi acurateţe, reprezintă un instrument valoros de lucru prin raportul excelent cost/beneficiu şi prin detaşarea de tendinţa de supra- sau subevaluare, specifică naturii umane. Cu excepţia preparatelor din carne, a ouălelor şi a dulciurilor, unde nu s-au înregistrat diferenţe semnificative, pentru restul de 13 grupe alimentare diferenţele sunt evidente, în sensul că în fiecare instituţie meniul zilnic are o notă de specificitate.

Persoana în vârstă în general, şi cea instituţionalizată în particular, prin diminuarea sau chiar prin pierderea contactului cu viaţa reală, tinde să nu mai aprecieze corect aspectele conexe cu alimentaţia proprie (structură, preferinţe, obiceiuri alimentare).

Conform percepţiei/aprecierii persoanelor intervievate nu sunt diferenţe semnificative între toate caracteristicile alimentaţiei din cele trei instituţii. Factorii determinanţi pentru această evaluare subiectivă şi, implicit, eronată a alimentaţiei sunt nivelul de educaţie şi vârsta înaintată a persoanei instituţionalizate.

Alimentaţia corectă a vârstnicului instituţionalizat trebuie să fie, deci, rezultatul unei medieri realizate cu un instrument ştiinţific validat, între recomandările nutriţionale, starea lui de sănătate şi obiceiurile sale alimentare.

## BIBLIOGRAFIE

1. Bălăceanu-Stolnici C. *Geriatrie practică*. Bucureşti : Ed. Medicală Amaltea, 1998.
2. Romoşan I, Szucsik IA. *Gerontologie*. Timişoara : Ed. Dinamis Print, 1996.
3. Bogdan C. *Geriatrie*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1997.
4. Blumberg J. Nutritional needs of seniors. *J Am Coll Nutr* 1997 ; 16 : 517-523.

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR*** **ARTICOLE ORIGINALE**

# INGESTIA DE ALCOOL ÎN RELAŢIE CU CANCERUL MAMAR

**Bogdana Năsui, Monica Popa, Daniela Curşeu, Dana Sîrbu, Carmen Ionuţ**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "I. Haţieganu" Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină
Catedra de Sănătatea Mediului

ALCOHOL INTAKE IN RELATIONSHIP WITH THE BREAST CANCER (Abstract): Breast cancer is the most common cancer in females. Epidemiological research has shown a dose-dependent association between alcohol consumption and breast cancer incidence in women. **Aim**: The purpose of the study was to estimate the relationship between alcohol consumption in Romanian women from Transylvania geographic area and breast cancer risk. **Material and method**: We have performed a case-control study on 223 patients with breast cancer, hospitalized in the Oncologic Institute "Ion Chiricuţă", Cluj-Napoca and 211 non-cancer controls, apparently healthy women, from the same geographic area. To achieve this aim we have used a validated food-frequency questionnaire, that included questions about alcoholic beverages consumption. **Results**: The results shows a low mean level of alcohol ingestion at both studied population groups: 5.87 g/day ethanol in breast cancer women and 4.79g/day ethanol to controls. The positive association between alcohol intake and breast cancer risk was observed for a modest level of ingestion of over 6.03 g/day ethanol (OR=1.74, p=0.04). The increase of alcohol intake is associated with the breast cancer risk increase (chi squared=8.25, p for trend 0.04). **Conclusion**: Reducing alcohol consumption is a potential way to reduce breast cancer risk. **Key words**: ALCOHOL INTAKE, RISK FACTOR, BREAST CANCER

Cancerul de sân reprezintă cea mai frecventă localizare a cancerului la femei şi totodată principala cauză de deces prin cancer, fiind răspunzător de 14 % dintre decesele prin cancer în întreaga lume. Incidenţa cancerului mamar creşte odată cu urbanizarea şi industrializarea şi totodată cu facilităţile care permit diagnosticarea sa precoce. Cancerul de sân este un cancer hormono-dependent, iar factorii care pot modifica riscul, ca şi alimentaţia şi consumul de alcool, acţionează de timpuriu în cursul vieţii, influenţând statusul hormonal al femeii (1). Viaţa sedentară şi consumul de alimente şi băuturi dense caloric pot favoriza creşterea în greutate şi obezitatea abdominală factori de risc pentru cancerul de sân post-menopauzal. Datele din literatură sugerează că ingestia de băuturi alcoolice reprezintă un factor de risc atât pentru cancerul de sân pre- cât şi pentru cel postmenopauzal. Creşterea riscului nu se datorează aportului unui anumit tip de băutură, ci cantităţii de etanol pur consumată (1).

Antecedentele familiale de neoplazii constituie un predictor important al riscului, pentru un număr mic de cazuri, dar pentru majoritatea neoplasmelor etiologia rămâne necunoscută (2).

Studiul de faţă face parte dintr-o cercetare mai amplă asupra relaţiei dintre cancerul de sân şi factorii alimentari asociaţi, desfăşurat la Catedra de Sănătatea Mediului în colaborare cu Institutul Oncologic "Ion Chiricuţă" din Cluj-Napoca (3).

Scopul prezentului studiu a fost de a estima ingestia de alcool la loturile studiate şi de a evalua riscul de apariţie a cancerului mamar în relaţie cu consumul de alcool al populaţiei din zona noastră geografică.

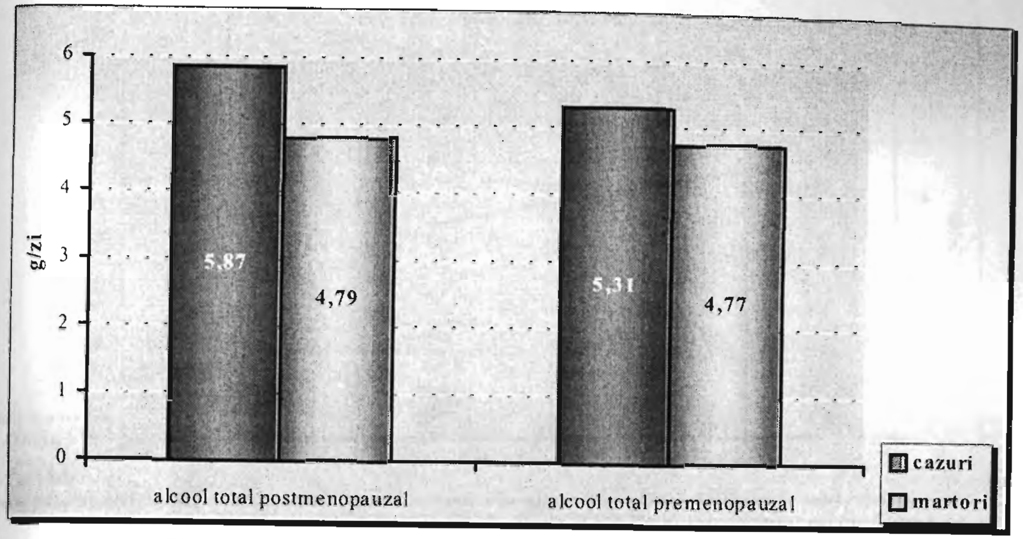


**Fig. 1.** Consumul total de alcool la loturile studiate (g etanol pur/zi)

## MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru atingerea scopului propus s-a recurs la un studiu epidemiologic caz-martor. Au fost luate în studiu 223 paciente cu neoplasm mamar spitalizate în Institutul Oncologic "Ion Chiricuţă" Cluj-Napoca. Lotul martor a fost constituit din 211 femei aparent sănătoase, cu acelaşi statut socio-economic şi provenite din aceeaşi regiune geografică ca şi pacientele luate în studiu. Vârsta medie a pacientelor cu cancer mamar a fost de 53,02 ± 9,40 ani, iar a femeilor martor de 55,3 ± 10,01 ani ($p > 0,05$). Dintre acestea 39 femei cu cancer au fost în premenopauză, iar 184 au fost în postmenopauză, faţă de în 45 martore în premenopauză şi 166 martore în postmenopauză.

Estimarea aportului de alcool s-a făcut pe baza unui chestionar de frecvenţă alimentară, luându-se în considerare principalele băuturi alcoolice consumate: vin, bere, băuturi distilate (ţuică, coniac, votcă etc.). S-a investigat atât cantitatea cât şi frecvenţa consumului de alcool. Evaluarea aportului mediu zilnic al loturilor studiate s-a făcut cuantificându-se băuturile ingerate în g etanol pur/zi, considerând că vinul conţine în medie 11 g% alcool pur, berea 5 g% , iar băuturile distilate având o medie de 35 g% alcool pur.

Probabilitatea apariţiei cancerului mamar în funcţie de cantitatea ingestiei de alcool s-a făcut prin calcularea cotei riscului (*odds ratio* - OR) pentru nivelurile diferite de expunere reprezentate de quartile de consum de alcool, stabilite prin calcul statistic. Quartilele se obţin prin împărţirea lotului studiat în patru părţi egale (necesitând ordonarea în ordine crescătoare sau descrescătoare a datelor). Analiza statistică pe quartile a permis stabilirea trendului liniar, adică tendinţa de creştere sau scădere a riscului cancerigen în funcţie de nivelurile ingestiei de alcool. Pentru stabilirea semnificaţiei statistice a trendului s-a folosit testul chi pătrat ($p < 0,05$).

Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut în programul Microsoft Excel 2000 şi *Epi-Info* versiunea 3.3.2. S-au considerat semnificative statistic rezultatele a căror $p < 0,05$.

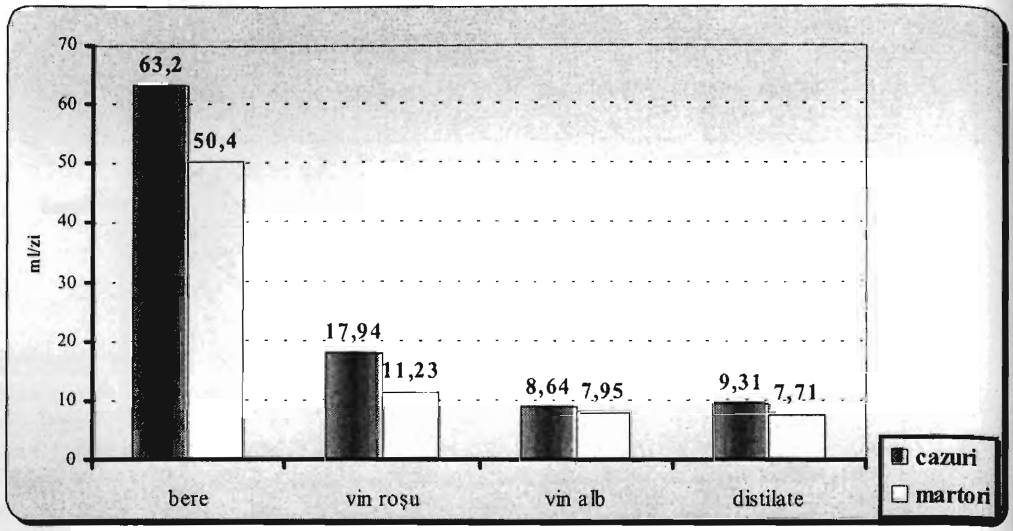


**Fig. 2.** Consumul mediu din diferite tipuri de băuturi alcoolice în premenopauză (mL/zi)

## REZULTATE

Dintre rezultatele obţinute le redăm pe cele mai importante.

Studiul de faţă a arătat că aportul mediu de alcool al celor două loturi, exprimat în grame etanol pur/zi, a prezentat valori reduse atât pentru cancerul de sân din postmenopauză cât şi pentru cel din premenopauză (fig. 1). Această ingestie medie totală zilnică a fost sensibil egală la ambele loturi.

Analiza diferenţiată a consumului de alcool, evidenţiază faptul că pacientele cu cancer din premenopauză au prezentat un aport scăzut de băuturi alcoolice, realizat în special pe seama berii, şi fără diferenţe semnificative statistic faţă de femeile martor (fig. 2). De asemenea, femeile din loturile studiate au avut un aport scăzut de vin, roşu sau alb şi de băuturi distilate.

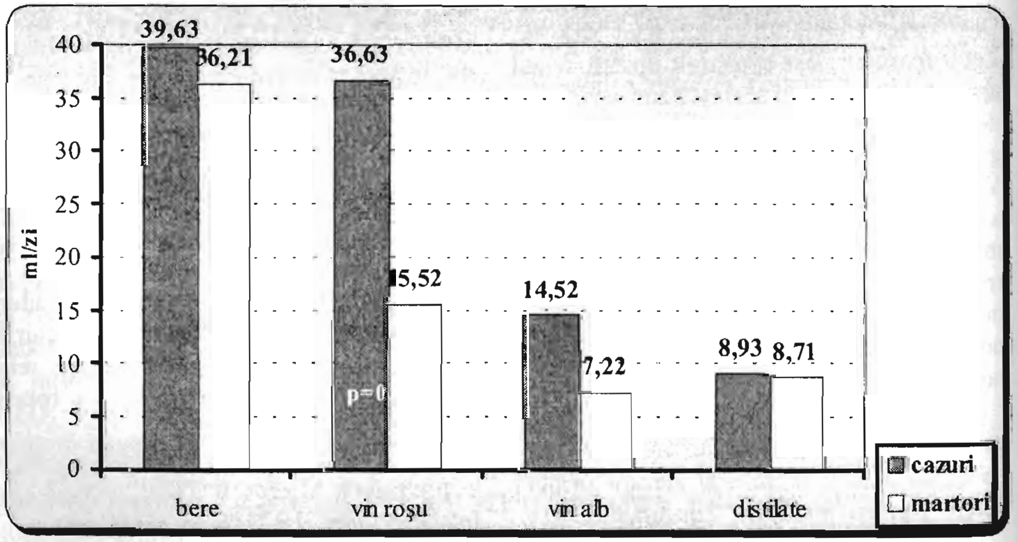


**Fig. 3.** Consumul mediu din diferite tipuri de băuturi alcoolice în postmenopauză (mL/zi)

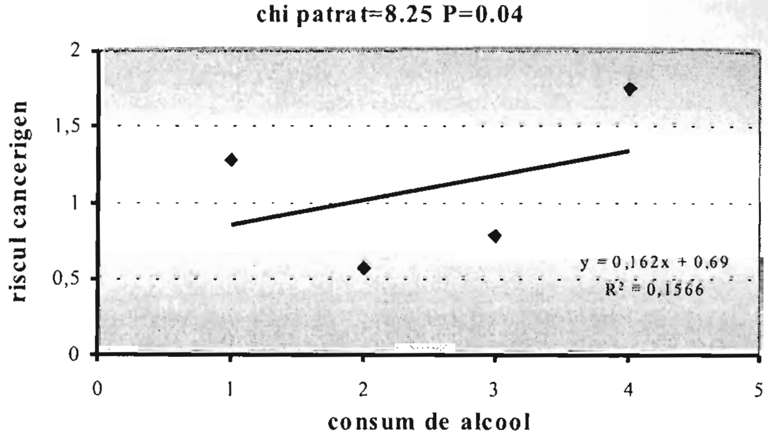


**Fig. 4.** Analiza trendului riscului cancerigen în funcţie de consumul de alcool

TABELUL I

**Riscul de apariţie a cancerului pe quartile de consum zilnic de alcool**

| Alcool pur g/zi | OR | CI 95% | p |
|---|---|---|---|
| 0,03 – 0,985 | 1,28 | 0,75 - 2,2 | 0,400 |
| 0,985 - 2,54 | **0,57** | 0,33 – 0,99 | **0,045** |
| 2,54 - 6,03 | 0,78 | 0,46 – 1,33 | 0,400 |
| 6,03 - 48,21 | **1,75** | 1,01 – 3,04 | **0,044** |

În cazul estimării ingestiei de băuturi alcoolice la femeile din postmenopauză se observă anumite diferenţe. Pacientele cu cancer de sân au consumat semnificativ mai mult vin roşu de cât lotul martor (p=0,01) (fig. 3). Celelalte băuturi alcoolice nu au prezentat diferenţe din punctul de vedere al consumului.

Evaluarea probabilităţii de apariţie a cancerului de sân s-a făcut prin calcularea cotei riscului (OR) pentru niveluri diferite ale expunerii reprezentate de quartilele de ingestie de alcool. Din tabelul I reiese că aportul cel mai crescut de alcool corespunzător quartilei a patra, de peste 6,03 g etanol pur/zi reprezintă un posibil risc pentru cancerul mamar (OR=1,75 şi p=0,04).

Analiza trendului liniar al riscului cancerigen în funcţie de nivelurile diferite ale ingestiei de alcool arată că odată cu creşterea consumului de băuturi alcoolice probabilitatea apariţiei cancerului tinde să crească ( p=0,04) (fig. 4).

## DISCUŢII

Datele din literatură sugerează o posibilă asociere dintre consumul de alcool şi riscul la cancer mamar. Există cercetători care susţin că femeile care consumă în medie o unitate de băutură alcoolică pe zi (estimată că ar conţine 12 g alcool pur) prezintă un risc identic cu cel al abstinentelor sau foarte puţin crescut (de 1,06) (4). Riscul creşte însă cu 32% la femeile care ingeră 35-44 g/zi alcool pur şi creşte şi mai mult dacă aportul de alcool se măreşte. Dar în general un foarte mic procent din populaţie prezintă acest aport. Probabil că asocierea alcoolului cu alţi posibili factori de risc ai cancerului mamar ( ca şi terapia hormonală de substituţie şi fumatul) ar augmenta mult acest risc (5,6). Cu toate acestea există studii care au arătat că chiar şi aportul unor cantităţi reduse de alcool, (de 5 g/zi de exemplu) ar fi asociat cu riscul cancerigen mamar (7).

În sprijinul acestor date vin anumite mecanisme biologice plauzibile. Alcoolul poate afecta permeabilitatea membranelor celulelor mamare, poate creşte metabolismul hepatic al carcinogenilor prin enzime induse de etanol şi poate inhiba mecanismele reparatoare ale ADN-ului. Adiţional efectele etanolului pot fi mediate prin intermediul producerii de prostaglandine, peroxidarea lipidelor şi generarea de radicali liberi de oxigen. O altă cale prin care alcoolul ar afecta proliferarea neoplazică mamară ar fi reprezentată de metabolismul hormonilor endogeni. Femeile consumatoare de băuturi alcoolice prezintă niveluri crescute de hormoni estrogeni endogeni. Studiile au arătat că femeile care consumă regulat băuturi alcoolice prezintă niveluri crescute de sulfat estronă, un indicator al expunerii de lungă durată la concentraţii crescute de estrogeni (8). În plus alcoolul induce sinteza enzimelor P450 implicate în metabolismul estradiolului cu consecinţa apariţiei unor metaboliţi mai activi (9).

Alcoolul este considerat de către *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ca făcând parte din grupul 1 de carcinogeni (carcinogeni umani). De aceea, panelul de prevenţie a cancerului (AICR şi WCRF) limitează consumul de alcool la femei la o unitate de băutură pe zi. O unitate de băutură este reprezentată de: 250 mL bere sau 100 mL vin sau 25 mL băutură spirtoasă. Această unitate ar corespunde la 10-15 g alcool pur pe zi (o medie de 12 g/zi alcool pur) (2). Standardele britanice consideră un "drink" de 8-10 g/zi iar SUA de 15 g/zi (2,10). Rezultatele studiului de faţă au arătat că femeile din zona noastră geografică au avut un consum mediu redus de alcool, sub valorile admise. Pe de altă parte, consumul excesiv de alcool fiind recunoscut ca şi un comportament social neadecvat, este posibil ca acest aport să fi fost subestimat. Pacientele cu cancer mamar au consumat semnificativ mai mult vin roşu decât lotul martor. Acest lucru s-ar putea datora efectelor benefice antioxidante ale vinului roşu cunoscute de bolnavele cu cancer. Cu toate că ingestia declarată de alcool a fost redusă pentru ambele loturi, aceasta s-a dovedit a reprezenta risc pentru cancerul mamar, chiar la niveluri scăzute ale expunerii (de peste 6,03 g alcool pur/zi). Cunoscându-se faptul că etiologia cancerului de sân este multifactorială este posibil ca la acest risc să contribuie şi alţi factori (hormono-dependenţi, genetici) care nu au fost luaţi în calcul. Riscul reprezentat de ingestia de băuturi alcoolice pentru apariţia cancerului mamar este subliniat şi de analiza bivariată a trendului liniar, care a arătat relaţia semnificativă statistic de creştere a riscului odată cu mărirea consumului.

Rezultatele studiului de faţă sunt importante deoarece evidenţiază impactul factorilor de mediu în apariţia cancerului de sân. Spre deosebire de alţi factori de risc ai carcinogenezei mamare (genetici, reproductivi), care nu pot fi modificaţi, reducerea consumului de alcool în cadrul adoptării unui stil de viaţă sănătos, constituie un factor de risc ce poate fi modificat. Acesta ar putea contribui la profilaxia unui număr important de cazuri de cancer de sân. Ţinând cont că majoritatea studiilor consideră că efectul maxim al alcoolului asupra carcinogenezei mamare se realizează în cursul pubertăţii înseamnă că educaţia pentru sănătate trebuie începută de timpuriu. Tot datorită acestui considerent se impune necesitatea îmbunătăţirii investigării consumului de alcool, pe baza unor anchete alimentare ce pot evalua acest aport din cursul pubertăţii.

## CONCLUZII

Prin estimarea ingestiei de alcool la populaţia feminină din zona noastră geografică s-au obţinut valori medii reduse ale consumului. Cu toate acestea, analiza riscului cancerigen în funcţie de nivelurile diferite ale expunerii a arătat că creşterea aportului de alcool constituie un factor de risc pentru cancerul de sân.

Rezultatele studiului susţin importanţa stilului de viaţă sănătos în profilaxia cancerului mamar.

## BIBLIOGRAFIE

1. *** World Cancer Research Fund & American Institute of Cancer research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer : a Global Perspective*. Washington DC, 2007.
2. Pence B, Dunn MD. *Nutrition & Women's Cancers*. Washington DC: CRC Press, 1998.
3. Năsui B. *Particularităţi ale modelului alimentar în relaţie cu cancerogeneza (mamară)*. Teză de doctorat. Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca, iunie 2007.
4. Ellison RC, Zhang Y, McLennan C, Rothman KJ. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2001 ; 154 : 740-747.
5. Chen WY, Colditz GA, Rosner B et al. Use of postmenopausal hormones, alcohol and risk for invasive breast cancer. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 798-804.
6. Marcus RM, Newman B, Millikan RC et al. The association between cigarette smoking, alcoholic beverages consumption, environmental tobaco smoke, and ionyzing radiotion with subsequent breast cancer risk ( United States). *Cancer Causes Control* 2000 ; 11 : 271-278.
7. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998 ; 279 : 535-540.
8. Feigelson HS, Robertson AS et al. Alcohol consumption increases the risk of fatal Breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2001 ; 12 : 895-902.
9. Lenz SK, Goldberg MS, Labreche F et al. Association between alcohol consumption and postmenopausal breast cancer: results of a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Cancer Causes Control* 2002 ; 13 : 701-710.
10. Sizer F, Whitney E. *Nutrition. Concepts and Controversies*. 9th ed. Thomson Wadsworth, 2003.

---

**NOUTĂŢI**

### DIETELE BOGATE ÎN CALCIU REDUC RISCUL DE CANCER DIGESTIVE

Cercetătorii de la Institutul Naţional de Cancer din Statele Unite ale Americii au constatat că persoanele care consumă alimente cu conţinut crescut de calciu au un risc semnificativ mai redus de a dezvolta cancere digestive. Au fost chestionate 500.000 de persoane cu vârste între 50-71 ani despre obiceiurile culinare, subiecţii fiind urmăriţi timp de şapte ani ; în acest interval au fost diagnosticate 36.965 cancere la bărbaţi şi 16.605 cancere la femei. Jumătate dintre subiecţi au relatat consumul de multivitamine cu calciu, iar 14% dintre bărbaţi şi 41% dintre femei consumau zilnic suplimente de calciu. Creşterea consumului de calciu s-a asociat cu o reducere neliniară a incidenţei cancerelor în cazul femeilor cu un consum zilnic de calciu de cel puţin 1.300 mg/zi. Riscul de cancere digestive la persoanele care consumă zilnic produse lactate, alte alimente bogate în calciu şi de suplimente cu calciu cantităţi a fost cu aproximativ 23% mai mic în cazul femeilor şi cu16% în cazul bărbaţilor, faţă de persoanele cu consum redus de calciu. Scăderea acestui risc a fost mult mai evidentă în cazul cancerului la colon. Pe de altă parte, consumul regulat de calciu nu pare să aibă nici o legătură cu scăderea frecvenţei cancerelor de prostată, mamar, sau alte localizări extradigestive (Park Y, et al. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2009 ; 169 : 391-401).

*Camelia Cojocaru*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR***

**ARTICOLE ORIGINALE**

# STUDIU COMPARATIV AL INDICATORILOR ANTROPOMETRICI ÎNTRE UN LOT CU DISLIPIDEMII ŞI UN LOT MARTOR

**Mihaela Gonţea[1,2], Adriana Albu[2], F. Petrariu[2], Viorica Gavăt[2]**
1. Spitalul Orăşenesc Târgu Neamţ
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Igienă şi Sănătatea mediului

COMPARATIVE STUDY OF THE ANTHROPOMETRIC INDEXES IN THE CASE OF A GROUP OF PEOPLE WITH DISLIPIDEMIES AND A WITNESS GROUP (Abstract): The aim of the article was to study comparatively the variation of the anthropometric indexes (BMI - body mass index, waist circumference) in a case of the people with and without dislipidemies. **Material and method**: The used data (age, sex, location, weight, height, waist) was obtained through the inquiry method, within the statistical processing, using the Pearson Chi-Square Test. A lot of 678 people, out of which 339 people with dislipidemies and 339 without dislipidemies, was taken into study, the two lots being chosen so as to have an equal number of participants, according to age and sex. Each of the two groups was made up of two sub-groups: one from the urban area and one from the rural area. **Results**: The hypotesis regarding the existence of a higher percentage of people suffering fron I degree obesity (24.5%) was confirmed in the case of the group with dislipidemies as compared to the witness group (5%), the percentage of the people with normal weight being much smaller in the case of the dislipidemic people (20.6%) as compared to the normal ones (45.7%). **Key words**: BMI, ABDOMINAL OBESITY, DISLIPIDEMIES, PEARSON CHI-SQUARE TEST

Obezitatea a devenit la începutul secolului XXI o boală metabolică principală în lume. Pe lângă faptul că ea însăşi este un pericol pentru sănătate, constituie şi un factor de risc pentru multe alte afecţiuni: diabetul de tip 2, dislipidemia, hiperuricemia, HTA, boala cardiovasculară, afecţiunile vezicii biliare, ale sistemului locomotor, bolile renale, care sunt frecvent asociate cu obezitatea (1). De asemenea, sindromul de hipoventilaţie şi apnee obstructivă din somn sunt asociate frecvent cu obezitatea (2). Între obezitate şi cancer există o interrelaţie cauză - efect, fiind mai puţin clar mecanismul prin care obezii sunt mai predispuşi la cancer (3).

Circumferinţa taliei şi IMC (indicele masei corporale) constituie indicatori antropometrici utili în aprecierea obezităţii. IMC se corelează foarte bine cu grăsimea corporală totală, iar circumferinţa taliei măsoară adipozitatea abdominală (4).

Circumferinţa taliei se asociază frecvent şi cu riscul de boală cardiovasculară, în special cu boala coronariană, fiind un predictor mai bun decât IMC, mai ales la o vârstă mai mică de 65 de ani (5).

Peste 65 de ani, IMC nu se corelează semnificativ cu riscul de afecţiune coronariană sau de accident cardiovascular (6).

## MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru studiu s-a luat în considerare un număr de 678 persoane din care 339 cu dislipidemii şi 339 fără dislipidemii (lotul martor), cele două loturi fiind astfel alese încât să fie identice privind structura pe sex şi grupe de vârstă. Fiecare lot este format din două subloturi: unul din mediul urban, alcătuit din 202 persoane, celălalt din mediul rural, format din 137 persoane.

Datele folosite (vârstă, sex, mediu de rezidenţă, greutate, înălţime, talie) s-au obţinut prin metoda chestionarului, care a fost aplicată tuturor participanţilor la studiu, în condiţiile adresabilităţii lor către laboratorul de analize al Spitalului Târgu Neamţ şi către laboratoarele private din aceeaşi localitate.

În cadrul prelucrării statistice, pentru studiul comparativ al celor două loturi, s-a folosit testul Pearson Chi-Square.

Din categoria datelor antropometrice s-a luat în studiu IMC şi circumferinţa taliei. În funcţie de IMC, conform OMS, persoanele se pot clasifica în subponderale, având IMC $< 18,5$, normale cu IMC între 18,5 - 24,9, supraponderale, având IMC între 25 - 29,9, cu *obezitate de gradul I, pentru* IMC între 30 - 34,9, cu obezitate de grad II, când IMC este cuprins între 35 - 39,9 şi cu obezitate de grad III, cu IMC $> 40$.

Obezitatea abdominală poate fi apreciată prin măsurarea circumferinţei taliei, care prezintă valori diferenţiate, în funcţie de sex; astfel, pentru bărbaţi, o talie $\geq 102$ cm, iar pentru femei $\geq 88$ cm, constituie repere în estimarea obezităţii abdominale (7).

Diametrul taliei constituie, de asemenea, un indicator în aprecierea riscului de îmbolnăvire cardiovasculară (8):

- la bărbaţi, o valoare $< 94$ cm se asociază cu un risc scăzut de îmbolnăvire cardiovasculară, o valoare între 94 - 101 cm este un indiciu pentru un risc moderat, iar peste 102 cm, corespunde unui risc crescut;
- la femei, o circumferinţă a taliei $< 80$ cm se asociază cu un risc scăzut de boală cardiovasculară, o valoare între 80 - 87 cm înseamnă un risc moderat, iar peste 87 cm, un risc crescut (9).

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

Pentru verificarea existenţei diferenţelor semnificative statistic, între cele două loturi de 339 persoane (cu dislipidemii şi martor), se foloseşte testul Pearson Chi-Square, care analizează frecvenţele categoriilor definite, în cazul studiului, IMC. În evaluarea Pearson Chi-Square se calculează anumite frecvenţe intermediare (aşteptate), care trebuie să îndeplinească o condiţie de minim. În cazul utilizării metodei asimptotice de aflare a semnificaţiei, condiţia de minim este ca aceste frecvenţe aşteptate să fie mai mari ca 1. Dacă această condiţie nu este satisfăcută, atunci testul Pearson Chi-Square prezintă erori mari şi practic este ineficient.

În cazul acestui studiu comparativ (lotul cu dislipidemii şi lotul martor), cele două loturi diferă semnificativ statistic, comparaţia făcându-se pentru frecvenţele în care se regăsesc diferitele categorii de persoane clasificate în funcţie de IMC, valoarea semnificaţiei *fiind mai mică decât* 1‰ ($p < 0,001$).

Repartiţia lotului cu dislipidemii, din punct de vedere al IMC, (fig. 1), ne arată o proporţie mai mare a persoanelor supraponderale (45,1%), urmată de grupul persoanelor cu obezitate de grad I (24,5%), apoi urmând persoanele normoponderale (20,6%), cele subponderale (9%), cele cu obezitate de grad II (6,8%) şi cele cu obezitate de grad III (2,1%).

În cazul lotului martor se observă, de asemenea, o frecvenţă mai mare a persoanelor supraponderale (47,5%), în continuare, ordinea fiind schimbată astfel: normoponderali (45,7%), urmând, într-o proporţie scăzută, cei cu obezitate de grad II (6%), cei cu obezitate de grad I (5%), cei subponderali (1,2%), fără persoane cu obezitate de grad III (0%).

În continuare se va face şi o analiză în funcţie de mediul de rezidenţă.

Analiza comparativă, efectuată *în mediul rural*, între lotul cu dislipidemii şi cel martor, ne arată un test Chi-Square, în care frecvenţa minimă calculată este 1, cele două loturi prezentând diferenţe semnificative statistic, ($p < 0,001$), ceea ce ne certifică obţinerea unor frecvenţe mai mari a per-

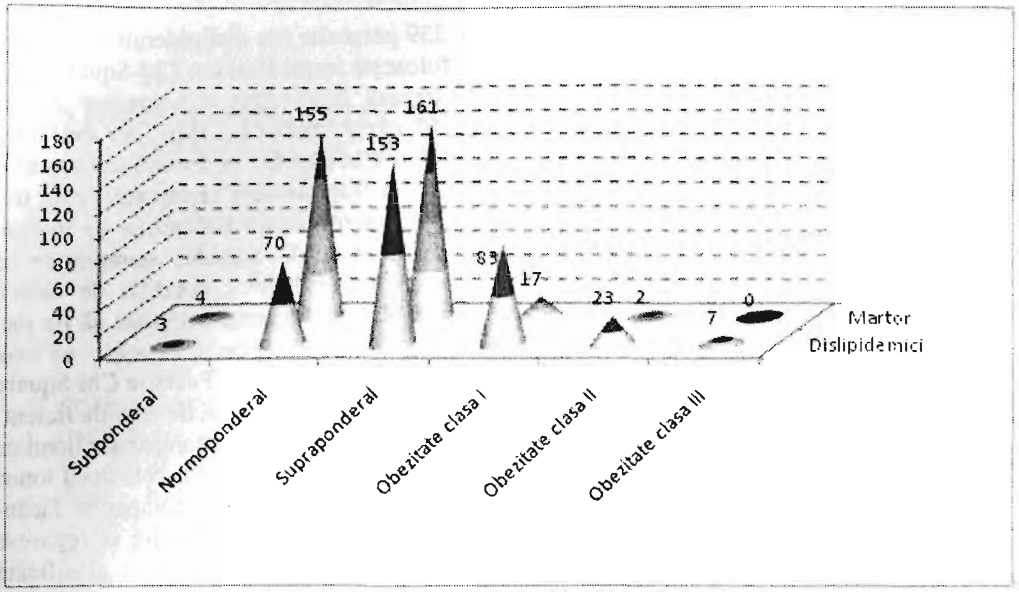


**Fig. 1.** Analiza comparativă a lotului cu dislipidemii şi a celui martor din punct de vedere al IMC

soanelor cu obezitate de grad I la lotul cu dislipidemii faţă de cel martor, în schimb procentul de normoponderali fiind mai ridicat la lotul martor.

Caracterizarea lotului cu dislipidemii din mediul rural, din punct de vedere al IMC, păstrează ordinea întâlnită, în cazul întregului lot, cu excepţia subponderalilor, care lipsesc; ordinea se prezintă astfel: supraponderalii (44,5%), cei cu obezitate de grad I (26,3%), normoponderalii (23,4%), cei cu obezitate de grad II (4,4%), cei cu obezitate de grad III (1,5%).

Lotul martor din mediul rural prezintă, de asemenea, cea mai mare frecvenţă în cazul persoanelor supraponderale (50,4%), normoponderalii având o proporţie de 38,7%, cei cu obezitate de gradul I (8,8%), subponderalii (2,2%), cei cu obezitate de grad II şi de grad III, având fiecare 0%.

Comparaţia efectuată pe aceleaşi două loturi, *în mediul urban*, ne indică şi în acest caz existenţa unei diferenţe semnificative statistic (valoarea semnificaţiei este mai mică de 1‰): procentul persoanelor cu obezitate de gradul I fiind mai mare la dislipidemici faţă de cei normali, iar normoponderalii se află într-o proporţie mult mai mare la cei din lotul martor.

În cazul lotului cu dislipidemii, primul loc îl ocupă persoanele supraponderale (45,5%), urmând în ordinea descrescătoare a frecvenţei, persoanele cu obezitate de grad I (23,3%), normoponderalii (18,8%), cei cu obezitate de grad II (8,4%), cei cu obezitate de grad III (2,5%) şi cei subponderali (1,5%).

Lotul martor din mediul urban se prezintă astfel: pe locul întâi, în acest caz, se află pentru prima dată normoponderalii (50,5%), urmaţi de supraponderali (45,5%), celelalte categorii întâlnindu-se în proporţii foarte mici: subponderalii (5%), cei cu obezitate de grad I (2,5%), cei cu obezitate de grad II (1%), cei cu obezitate de grad III (0%).

În continuare, avem de comparat aceleaşi două loturi (dislipidemici şi martor) pentru studiul unei alte variabile, definită sub formă categorială, **circumferinţa taliei**, care va fi analizată diferenţiat, în funcţie de sex.

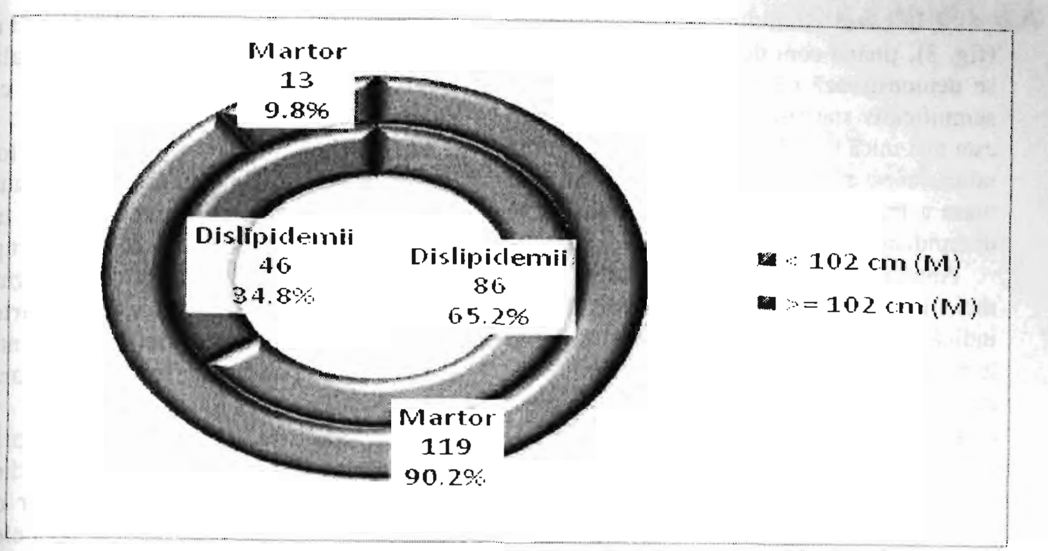


**Fig. 2.** Repartiţia valorilor circumferinţei taliei la sexul masculin în cazul lotului cu dislipidemii şi a lotului martor

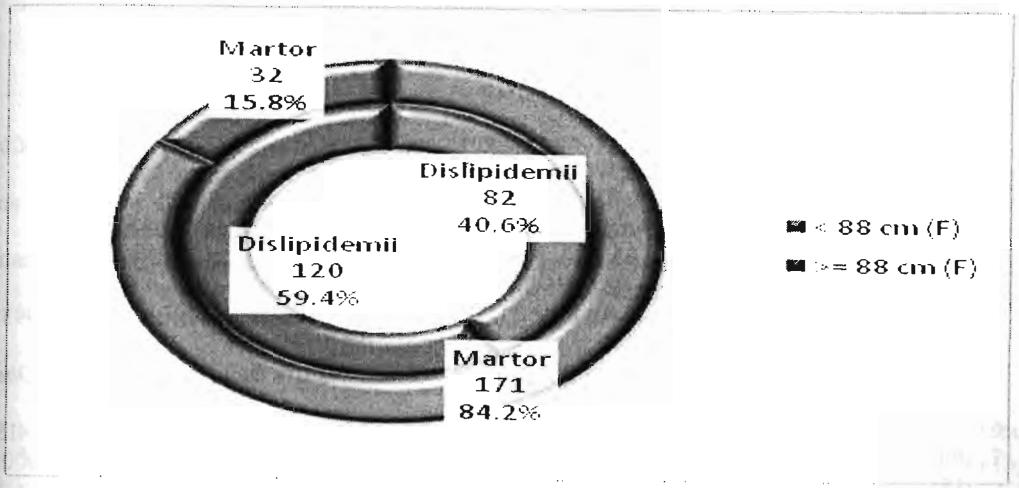


**Fig. 3.** Repartiţia valorilor circumferinţei taliei la sexul feminin în cazul lotului cu dislipidemii şi a lotului martor

*Studiului comparativ, efectuat la bărbaţi*, ne conduce, conform testului Chi-Square, la ideea existenţei unei diferenţe semnificative statistic între cele două loturi (valoarea semnificaţiei este mai mică de 1‰). Această valoare ne atestă existenţa unei frecvenţe mai mari a persoanelor cu obezitate abdominală, printre pacienţii cu dislipidemii, faţă de lotul martor.

În cazul sexului masculin, 22,3% din întregul lot au circumferinţa taliei ≥ 102 cm, acest procent fiind mult mai scăzut în cazul lotului martor (9,8%) şi crescând în cazul lotului cu dislipidemii până la 34,8%, (fig. 2).

Şi în cazul studiului efectuat pe femei, (fig. 3), ţinând cont de acelaşi test Pearson, se demonstrează că cele două loturi diferă semnificativ statistic (valoarea semnificaţiei este mai mică de 1‰), privind circumferinţa taliei, ceea ce ne confirmă o valoare mai mare a frecvenţei obezităţii abdominale, la dislipidemici faţă de cei normali.

Aprecierea obezităţii abdominale, la femei, în cazul lotului cu dislipidemii, ne indică o predominanţă netă a celor cu talie ≥ 88 cm (59,4%), procentul fiind mai scăzut în cazul lotului total (37,5%) şi mult mai scăzut în cazul lotului martor (15,8%).

## CONCLUZII

1. Din analiza rezultatelor obţinute se poate vedea că, în cazul lotului cu dislipidemii (din lotul întreg, cât şi cel din mediul rural şi cel din mediul urban), ponderea cea mai mare o au trei grupe de persoane, în această ordine: supraponderalii, cei cu obezitate de grad I şi normoponderalii, fiind urmaţi la distanţă mai mare de celelalte grupe.
2. În cazul lotului martor (din întregul lot, din mediul rural şi din urban) pe primul loc se înregistrează supraponderalii, urmaţi de normoponderali, celelalte grupe întâlnindu-se în proporţii mici; o singură excepţie apare în cazul lotului martor din mediul urban, în care, pe locul întâi apar normoponderalii, urmaţi de supraponderali.
3. Aprecierea obezităţii abdominale, prin măsurarea circumferinţei taliei, ne indică o proporţie mai mare a persoanelor de sex feminin care au depăşit limita celor 88 cm, faţă de bărbaţii având o circumferinţă a taliei mai mare de 102 cm; totuşi, în cazul dislipidemicilor, procentul acestora este semnificativ crescut.

## BIBLIOGRAFIE

1. Formiguera X, Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2004; 18 (6): 1125-1146.
2. Corrada MM, Kanas CH, Mozzaffar F, Poganini - Hill A. Asociation of body mass index and weight change with all cause mortality in the elderly. *Am J Epidemiol* 2006; 163 (10): 938.
3. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-79.
4. Dowling HJ, Pi-Sunyer FX. Race-dependent health risks of upper body obesity. *Diabetes* 1993; 42: 537-543.
5. Graci S, Izzo S, Savino S et al. Weight cycling and cardiovascular risk factors in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 65-71.
6. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003; 115 (supplement 8A): 37S-41S.
7. Baik I, Ascherio A, Rimm EB et al. Adiposity and mortality in men. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 264-271.
8. Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ et al. Body weight and mortality among women. *NEJM* 1995; 333: 677-685.
9. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 2002; 23: 706-713.

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR***

**ARTICOLE ORIGINALE**

# STUDIU CLINICO-EPIDEMIOLOGIC PRIVIND RISCURILE PENTRU SĂNĂTATE ÎN ÎNTREPRINDERILE MICI ŞI MIJLOCII DIN JUDEŢUL BACĂU

**Carmen Bîclea[1], Alina Manole[2], G. Oancă[1], Mioara Matei[2], Maria Tamaş[3]**
Direcţia de Sănătate Publică Bacău
1. Cabinet Medical Individual Bacău
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
Spitalul Judeţean de Urgenţă Piatra Neamţ
3. Serviciul de Medicină Legală

CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL STUDY ON OCCUPATIONAL RISKS IN SMALL AND MIDDLE ENTERPRISES IN BACĂU COUNTY (Abstract): The aim of the study was to identify and quantify the health risk factors in small and middle enterprises (SME) in Bacău, which represent 5.5% of the total number of enterprises, employing about 29% of the total workforce in Bacău. **Material and method**: Two questionnaires have been administered, first asking for general information about the company and second, asking for data about current exposure, according to the reports required by the Ministry of Health. Workplaces were visited and analyzed through direct observation. **Results**: The most important risk factors, found in 22% of the employees in small enterprises and 31% of employees in middle enterprises, are visual strain, musculoskeletal strain and exposure to textile dust. The measurements showed exposure over the threshold limit for silica dust, wood dust, noise and organic solvents in 35% of cases. **Conclusion**: The study resulted in a useful database for increasing the quality of occupational health services provided to employees in SMEs and offered the possibility to compare data with other geographical areas of our country and worldwide.

**Key words**: RISK FACTORS, SMALL AND MIDDLE ENTERPRISES, OCCUPATIONAL HEALTH, CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL STUDY

Schimbările socio-economice din ţările Uniunii Europene şi diferenţele de exprimare a lor au impus adoptarea unei terminologii unitare. În 2005, a fost adoptat termenul de întreprinderi mici şi mijlocii (IMM), care defineşte categoria în raport de numărul de angajaţi (mai puţin de 250 de persoane) şi de o cifră de afaceri anuală netă (de până la 50 de milioane euro) sau deţin active (în valoare de până la 43 de milioane euro) (1,2,3). Întreprinderile mici sunt cele care cuprind între 10-49 angajaţi, iar cele mijlocii între 50-250 angajaţi. Întreprinderile cu sub 10 angajaţi sunt denumite SOHO (Small Office/Home Office) (3). Toate politicile, programele şi măsurile iniţiate în ce priveşte IMM-urile iau în consideraţie numărul de angajaţi.

În ultimii 19 ani, în România, inclusiv în judeţul Bacău, multe întreprinderi mari s-au destrămat, iar în locul acestora s-au înfiinţat IMM.

## MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a urmărit identificarea şi cuantificarea noxelor ca factori ocupaţionali de risc pentru sănătate (FR), în IMM din judeţul Bacău, constituindu-se o bază de date, în scopul creşterii calităţii managementului serviciilor de medicina muncii. Studiul a fost realizat în anul 2007, cuprinzând IMM cu un număr de angajaţi între 10-250, excluzând întreprinderile cu sub 10 angajaţi, şi care desfăşoară activităţi efective pe 25 profiluri de activitate.

Pentru culegerea informaţiilor, a fost elaborată o fişă cuprinzând : denumirea societăţii, profilul, secţiile, numărul de angajaţi şi repartiţia acestora pe sex, natura expunerii la diverşi FR (conform cerinţelor de raportare cerute de către Ministerul Sănătăţii), măsurile tehnico-organizatorice de prevenţie şi combatere a riscurilor şi a celor de protecţie individuală.

Fişele au fost completate pentru 60% dintre IMM, inclusiv prin metoda observaţiei la locul de muncă, incluzându-se şi rezultatele investigaţiilor cu laboratorul a FR de natură fizică, chimică şi fizico-chimică. Datele au fost prelucrate prin programul Excel, iar rezultatele au fost interpretate prin comparaţie cu prevederile Hotărârilor de Guvern 1093 şi 1218/2006 şi 355/2007.

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. *Identificarea întreprinderilor.* Din totalul întreprinderilor din judeţul Bacău, au fost identificate 5,5% IMM, din care 1,5% mijlocii şi 4% mici, excluzându-se întreprinderile foarte mici. Din totalul angajaţilor din municipiul Bacău, 29% lucrează în IMM, din care 16,76% în întreprinderi mijlocii şi 12,24% în cele mici. Întrucât datele studiului nostru se referă la întreprinderile mijlocii şi mici, excluzând întreprinderile cu mai puţin de 10 angajaţi, proporţiile IMM şi a angajaţilor acestora sunt cu mult sub datele raportate în ţările Uniunii Europene, care includ şi întreprinderile foarte mici, precum şi pe cele declarate pentru evidenţele fiscale, indiferent dacă funcţionează sau nu. IMM din studiul nostru sunt clasificate pe 25 profiluri de activitate, predominând cele de comerţ şi servicii (5,6).

TABELUL I

**Numărul angajaţilor expuşi la acţiunea factorilor de risc pe profiluri de activitate, în judeţul Bacău, în anul 2007**

| Domenii de activitate | Nr. salariaţi expuşi la noxe în întreprinderile mijlocii | |
|---|---|---|
| | mijlocii | mici |
| Creştere animale | 94 | 0 |
| Silvicultură, exploatare forestieră şi servicii anexe | 115 | 0 |
| Industria alimentară şi a băuturilor | 247 | 172 |
| Fabricare produse textile şi articole îmbrăcăminte | 1327 | 535 |
| Fabricare articole mărochinărie | 466 | 167 |
| Fabricare produse din hârtie / tipografie | 153 | 82 |
| Fabricare produse lemn | 62 | 0 |
| Fabricare mase plastice şi sticlă | 12 | 20 |
| Industria metalurgică | 177 | 0 |
| Fabricare construcţii metalice | 87 | 86 |
| Industrie de maşini si echipamente | 34 | 23 |
| Industria de maşini şi aparate electrice | 45 | 0 |
| Industria altor mijloace de transport | 55 | 0 |
| Producţia de caroserii | 0 | 3 |
| Producţia de mobilier | 0 | 62 |
| Recuperare deşeuri | 130 | 0 |
| Captare distribuţie apă | 55 | 0 |
| Construcţii | 699 | 748 |
| Comerţ cu amănuntul | 76 | 0 |
| Alte activităţi / servicii prestate întreprinderilor | 36 | 0 |
| Sănătate şi asistenţă socială | 30 | 35 |
| Servicii personale | 65 | 62 |

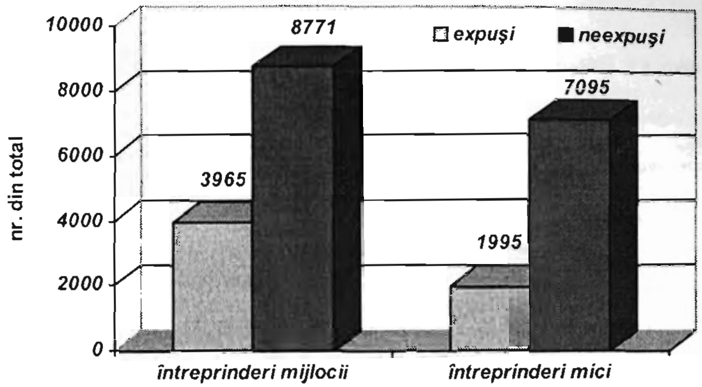


**Fig. 1.** Proporţiile globale ale angajaţilor cu şi fără expunere la acţiunea factorilor de risc

2. *Prevalenţa expunerii la acţiunea unor factori de risc pentru sănătate.* Din evaluările realizate, s-a constatat că 31% dintre angajaţi în întreprinderile mijlocii au fost expuşi la acţiunea unor FR şi 22% din întreprinderile mici (tab. I, fig. 1).

În întreprinderile mijlocii predomină profilul de fabricare a produselor textile şi de îmbrăcăminte cu cel mai mare număr de salariaţi expuşi la FR, urmat de cel al construcţiilor. Pe următoarele locuri se situează producţia articolelor de marochinărie, alimente şi băuturi şi industria metalurgică.

În întreprinderile mici, profilul construcţiilor ocupă primul loc, urmat de cel al producţiei de materiale textile şi de îmbrăcăminte, industria alimentară şi a băuturilor, fabricarea produselor de marochinărie, construcţiile metalice, produsele din hârtie şi tipografie.

Cercetările noastre au evidenţiat existenţa unor diferenţe, uneori foarte mari, între diferite profiluri care, cel puţin la prima vedere, nu pot fi explicate. Întrucât efortul profesional a fost apreciat doar prin observaţie directă, datele prezentate sunt uneori în disconcordanţă, comparativ, cu cele obţinute prin determinări cu laboratorul. De aceea, considerăm că se impune reevaluarea, cât mai frecventă, de către medicul de medicina muncii, a nivelului şi tipului de expunere la acţiunea unor FR, pentru a elimina eventualele erori şi omisiuni (tab. I).

3. *Unele aspecte privind tipurile de factori de risc la care au fost expuşi angajaţii din IMM.* Angajaţii din întreprinderile mijlocii au fost expuşi la : suprasolicitarea aparatului vizual şi locomotor, acţiunea zgomotului şi muncii la înălţime şi la pulberile textile (fig. 2).

4. *Rezultatele investigaţiilor de laborator pentru evidenţierea acţiunii unor factori de risc ocupaţional.* S-a remarcat faptul că în 60% dintre întreprinderile mijlocii nu au fost efectuate investigaţii cu laboratorul şi şi că din totalul determinărilor, 32,17% au arătat existenţa unor depăşiri faţă de limitele maxime admise.

În 83% din întreprinderile mici nu au fost efectuate determinări, iar din cele realizate, 11% au evidenţiat existenţa unor depăşiri faţă de limitele maxime admise. Gradul mai redus de cuprindere şi proporţia

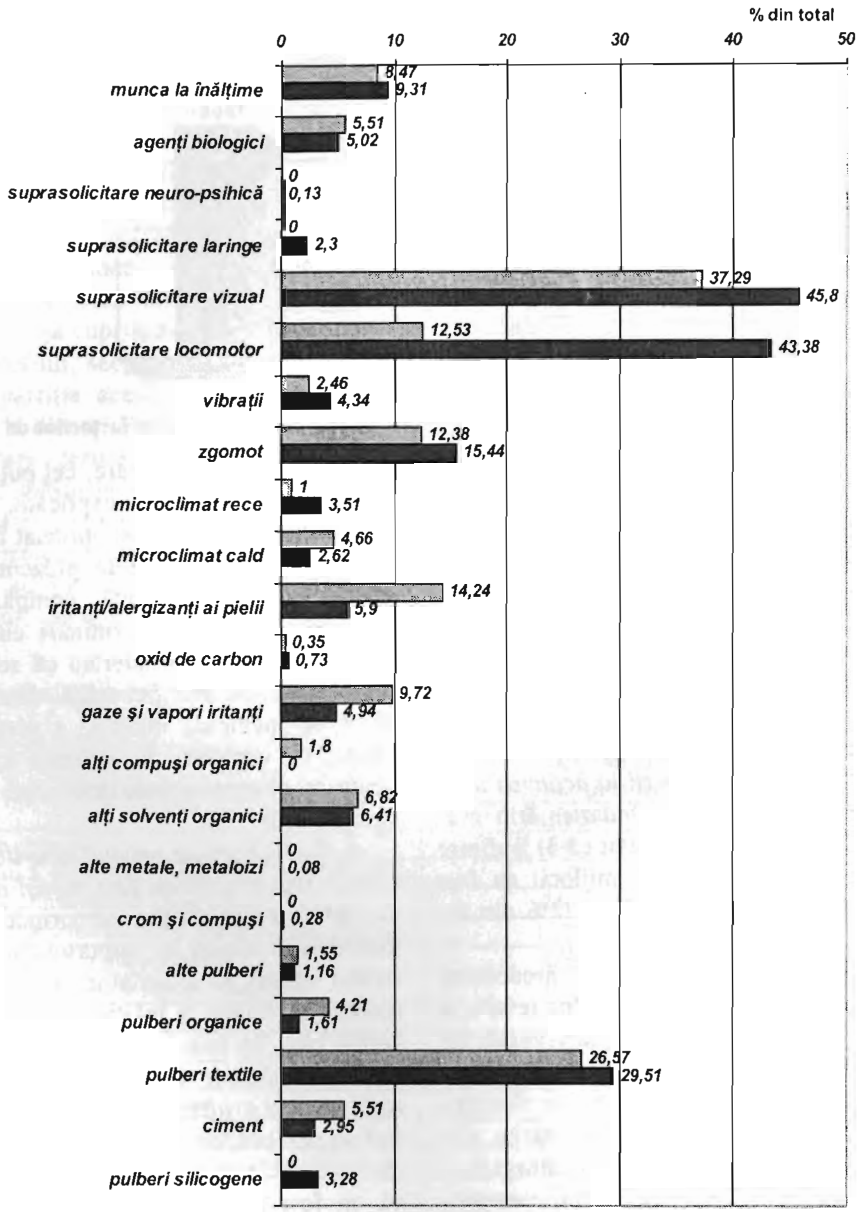


**Fig. 2.** Valorile de prevalenţă a expunerii angajaţilor din întreprinderile mijlocii la acţiunea unor factori de risc ocupaţional, în judeţul Bacău, în anul 2007

mai mică a depăşirii intensităţii faţă de limitele maxime admise în întreprinderile mici sunt explicate prin prezenţa unui număr mai redus de FR, deoarece multe asemenea întreprinderi prezintă profiluri care nu sunt direct productive, cum sunt comerţul, consultanţa, intermedierile, transporturile, serviciile la domiciliul beneficiarului (fig. 3).

## CONCLUZII

Instabilitatea şi mobilitatea IMM-urilor, motivate, în primul rând de interese economico-financiare, impun adaptarea continuă a ofertei la nevoile de sănătate, a evaluării, prevenţiei şi combaterii riscurilor pentru sănătatea ocupaţională la dinamica acestei categorii de întreprinderi. Constituirea bazelor de date, revizuite continuu în raport cu particularităţile şi schimbările care au loc constituie un obiectiv major pentru serviciile de medicina muncii în IMM.

În prezent, în România, studiile pe această temă sunt o excepţie, motiv pentru care cercetările noastre au evidenţiat situaţia caracteristică anului 2007, din judeţul Bacău, oferind posibilitatea comparaţiei cu cea din alte zone ale ţării şi din variate arii geografice ale Uniunii Europene, care au o legislaţie principial unitară.

Iniţiativa serviciilor de medicina muncii de a urmări schimbările care au loc în IMM, de a studia profilurile de activitate şi expunerea angajaţilor la riscuri pentru sănătate, atât global cât şi pe întreprinderi şi tipuri de noxe, poate permite stabilirea unor măsuri a căror aplicare să amelioreze sănătatea şi securitatea în muncă, prin creşterea calităţii managementului la nivelul Direcţiei de Sănătate Publică şi informarea forurilor de decizie politică şi economică asupra nevoilor de sănătate ocupaţională.

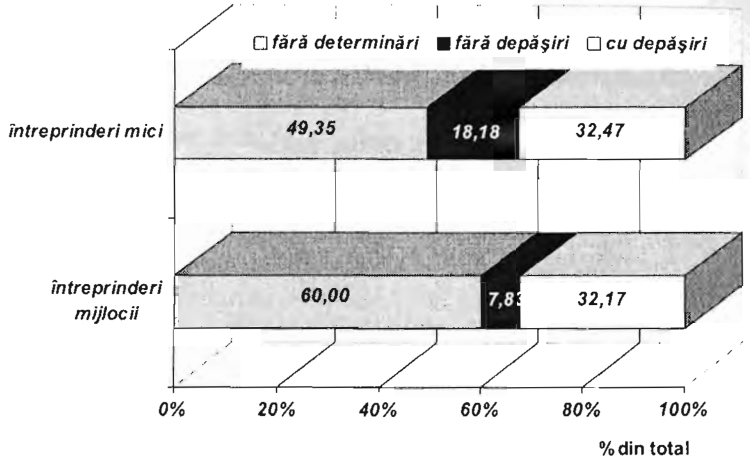


**Fig. 3.** Rezultatele investigaţiilor de laborator pentru evaluarea acţiunii unor factori de risc ocupaţional în întreprinderile mijlocii şi mici din judeţul Bacău, în anul 2007

## BIBLIOGRAFIE

1. Wynne R, Breucker G. *Declaraţia de la Lisabona : Recomandări privind acţiunea de promovare a sănătăţii la locul de muncă.* Dortmund : ENWHP, 2001.
2. *** ENWHP : Reţeaua Europeană pentru Promovarea Sănătăţii la Locul de Muncă. *Memorandumul de la Cardiff : Promovarea sănătăţii la locul de muncă în întreprinderile mici şi mijlocii.* Dortmund : ENWHP, 1998.
3. *** *Workplace Health Promotion : Practice and Evaluation.* Leino T, Olsson K editors. Helsinki : NIVA, 2004, 39-44.
4. Silion I, Cordoneanu C. *Bazele Medicinii Muncii.* Iaşi : Ed. Moldogrup, 2000.
5. Seneviratne M, Phoon WO. Exposure assessment in SMES : a low-cost approach to bring OHS services to small-scale enterprises. *Ind Health* 2006, 44 (1) : 27-30.
6. Froneberg B, Wienhold L, Glomm D. Occupational health care in small and medium sized enterprises - How many doctors do we need and how do we ensure good care? *Int J Occup Saf Ergon* 1999 ; 5 (4) : 585-590.

# ANALIZA DECESELOR PREMATURE DIN JUDEŢUL IAŞI

**Laura Munteanu**[1], **Odetta Duma**[2]
1. Direcţia de Sănătate Publică Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Sănătate Publică şi Management

PREMATURE DEATHS ANALYSIS IN DISTRICT OF IAŞI (Abstract): Potential years of life lost (PYLL) represent an indicator of premature or untimely death and take into account the age at which deaths occur by giving greater weight to deaths at younger age and lower weight to death at older age. **Aim**: This study represents a descriptive analysis of PYLL in district of Iaşi compared to country-wide level, during 2006 year. **Material and method**: Premature deaths have been assessed using following indicators: PYLL per 1000 population (male, female, total); male : female PYLL ratio; average PYLL per a premature death; average PYLL per death. Confidence interval $CI_{95}$ has been used for an accurate comparison district of Iaşi - Romania. **Results**: The recorded number of PYLL was 67.65 per 1000 population at national level and 54.02 per 1000 population in district of Iaşi ($CI_{95}$= 67.55-67.75). The average number of PYLL per a premature death was 18.21 in Iaşi compared to 20.71 for Romania ($CI_{95}$= 19.75-21.66), whereas the average number of PYLL per death was 5.6 for both levels. The values of PYLL by gender pointed out 74.59 per 1000 male population and 33.99 per 1000 female population in district of Iaşi. **Conclusion**: The analysis of the premature deaths in Iasi revealed a lower loss of potential life years compared to values reported at national level. PYLL were twice more frequent among male than women. The favourable findings in Iasi may be related to a decrease of infant mortality rate, with a significant contribution to PYLL values in this district.

**Key words**: POTENTIAL YEARS OF LIFE LOST, DISTRICT OF IAŞI, ROMANIA

Anii potenţiali de viaţă pierduţi (APVP) reprezintă anii pe care i-ar fi trăit o persoană dacă nu ar fi decedat din cauza unor decese evitabile înainte de împlinirea vârstei de 65 de ani, speranţa de viaţă la naştere pentru România (1). În ţările unde speranţa de viaţă la naştere depăşeşte 70 de ani la ambele sexe, pragul sub care se consideră decesul prematur este de 70 de ani, putând ajunge chiar la o valoare de 75 de ani (2,3). Aceasta din urmă este caracteristică ţărilor puternic industrializate şi cu o populaţie longevivă, cum ar fi Japonia, Canada şi Suedia (4).

APVP fac parte din aşa numita „demografie potenţială" la baza căreia stă conceptul de „potenţial de viaţă" semnificând numărul de ani pe care o persoană, un grup de persoane sau o populaţie îi are de trăit între anumite vârste sau până la sfârşitul vieţii (5).

Indicatorul constituie o măsură cantitativă a mortalităţii premature şi în acelaşi timp, o evaluare sensibilă a stării de sănătate a populaţiei, putând fi utilizat la stabilirea şi compararea eficienţei sistemelor de sănătate. Alte aplicaţii ale conceptului de ani potenţiali de viaţă pierduţi sunt (6,7,8):

1. Analiza modelului de mortalitate sau a impactului provocat de unele cauze de deces. Calculul anilor potenţiali de viaţă pierduţi va releva o importanţă relativă a diverselor cauze diferită de ea obţinută prin alte metode.
2. Epidemiologia descriptivă a diverselor boli/grupe de boli, în acest caz studiile transversale repetate permiţând identificarea modificărilor care apar în ierarhia cauzelor de deces prematur sub influenţa unor acţiuni de intervenţie.
3. Identificarea şi ierarhizarea problemelor de sănătate.
4. În cadrul programelor de sănătate, anii potenţiali de viaţă pierduţi sunt utilizaţi pentru identificarea populaţiei ţintă, stabilirea obiectivelor, evaluarea rezultatelor şi analiza cost-eficienţă.

## MATERIAL ŞI METODĂ

Lucrarea de faţă reprezintă un studiu descriptiv ce are ca scop evaluarea deceselor premature din judeţul Iaşi în cursul anului 2006.

Limita de vârstă de 65 ani la care un deces a fost considerat prematur a fost aleasă în funcţie de speranţa de viaţă la naştere din România, care în intervalul 2004-2006 a fost de 68,74 ani pentru sexul masculin şi respectiv de 75,80 ani pentru sexul feminin (9). Valori similare s-au înregistrat şi pentru judeţul Iaşi în acelaşi interval - 68,98 ani pentru sexul masculin şi respectiv de 76,46 ani pentru sexul feminin (10).

Formula de calcul utilizată a fost:

$$APVP = \sum_{i=1}^{14} d_i (65 - a_i)$$

i = 1-14, reprezentând numărul de grupe de vârstă (prima grupă de 1 an, restul fiind cincinale);

$d_i$ = numărul de decese în cadrul fiecărei grupe de vârstă;

65 = limita de vârstă la care un deces este considerat prematur;

$a_i$ = semisuma limitelor inferioare a două grupe de vârstă alăturate.

Au fost abordaţi anii potenţiali de viaţă pierduţi atât ca valoare absolută cât şi sub formă de indici cum ar fi:

- numărul mediu de APVP la 1000 locuitori;
- numărul mediu de APVP la 1000 femei, respectiv la 1000 de bărbaţi;
- raportul APVP 1000 femei: 1000 bărbaţi;
- numărul mediu de APVP pentru un deces prematur;
- numărul mediu de APVP pentru un deces;

Calculul numărului mediu de ani de viaţă pierduţi prin deces prematur pentru un deces propus de Horm (1989) este utilizat în principal ca un criteriu în evaluarea programelor de prevenţie. Numărul mediu de ani pierduţi printr-un deces înaintea împlinirii vârstei de 65 de ani pentru un deces prematur reflectă impactul social al decesului prematur.

Datele obţinute au fost analizate prin comparaţie cu cele de la nivelul întregii ţări. În acest scop s-a utilizat intervalul de încredere $IC_{95}$ în funcţie de care indicii caracteristici judeţului Iaşi puteau evidenţia o situaţie favorabilă (valoare mai mică decât limita inferioară $IC_{95}$), respectiv o situaţie nefavorabilă (valoare mai mare decât limita superioară $IC_{95}$).

Au fost consultate datele înregistrate la Compartimentul de Statistică din Direcţia de Sănătate Publică Iaşi şi din anuarele statistice pentru anul 2006 (9,10,12). Baza de date s-a realizat în Microsoft Acces, din pachetul Microsoft Office, iar prelucrarea datelor s-a făcut cu programul *EPIINFO 2004*.

## REZULTATE

În judeţul Iaşi decesele premature din anul 2006 au totalizat un număr absolut al APVP de 44.515, cu o pondere de 3,04% din totalul înregistrat pe ţară. În acelaşi an populaţia judeţului a reprezentat o proporţie de 3,82% din numărul de locuitori ai României.

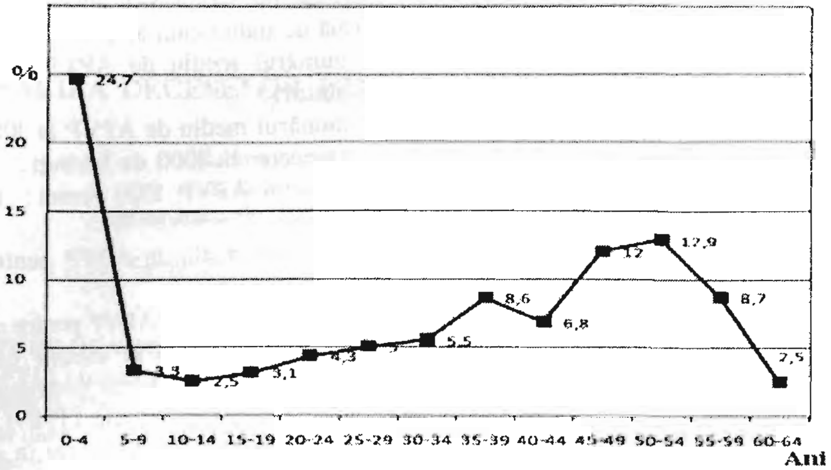


**Fig. 1.** Structura pe grupe de vârstă cincinale a anilor potenţiali de viaţă pierduţi, Iaşi, 2006

TABELUL I

**Decesele premature exprimate în APVP Iaşi – România, 2006**

| Indice APVP | Judeţul Iaşi | România | Interval de încredere $IC_{95}$ |
|---|---|---|---|
| APVP la 1000 locuitori | 54,02 | 67,65 | 67,55-67,75 |
| APVP la 1000 femei | 33,99 | 44,04 | 42,81-45,27 |
| APVP la 1000 bărbaţi | 74,59 | 92,50 | 90,66-94,33 |
| APVP per deces | 5,60 | 5,60 | 4,14-6,05 |
| APVP per deces prematur | 18,21 | 20,71 | 19,75-21,66 |

TABELUL II

**Evoluţia deceselor infantile în judeţul Iaşi comparativ cu România (2001-006)**

| Anul | Mortalitatea infantilă (decese 0-1 an/ 1000 născuţi vii) | |
|---|---|---|
| | Judeţul Iaşi | România |
| **2001** | 25,7 | 18 |
| **2002** | 31,3 | 17,3 |
| **2003** | 19,2 | 18,4 |
| **2004** | 17,2 | 16,8 |
| **2005** | 14,4 | 14,9 |
| **2006** | 13,7 | 13,9 |

Numărul total de decese din Iaşi a fost de 7895, din care 2444 s-au produs înainte de împlinirea vârstei de 65 ani.

Distribuţia APVP pe grupe de vârstă este prezentată în figura 1.

Decesele infantile au contribuit cu 8965,5 APVP şi au reprezentat aproximativ o cincime din total (20,14%). În acelaşi timp numărul deceselor din primul an de viaţă a fost de 139, cu o pondere de 5,7% din totalul deceselor premature.

Distribuţia pe sexe a evidenţiat un număr de 30.312,5 APVP la sexul masculin (68,1%) şi respectiv de 14.202,5 APVP la sexul feminin (31,9%). Principalele categorii de indici sugestivi pentru decesele premature din judeţul Iaşi în anul 2006 sunt descrise în tabelul I.

Raportul APVP 1000 femei: 1000 bărbaţi a fost de 2,19 la Iaşi şi de 2,10 la nivel naţional.

## DISCUŢII

În anul 2006 contribuţia judeţului Iaşi la totalul anilor potenţiali de viaţă pierduţi din România a fost proporţională cu *numărul* de locuitori.

Analiza pe grupe de vârstă evidenţiază o pondere crescută a deceselor 0-4 ani şi mai ales a celor din primul an de viaţă.

Aşa cum rezultă din formula de calcul, valoarea numărului absolut de ani potenţiali de viaţă pierduţi este cu atât mai mare cu cât numărul deceselor înregistrate pe fiecare grupă de vârstă este mai mare (situaţie înregistrată odată cu înaintarea în vârstă), sau cu cât diferenţa 65-$a_i$ este mai crescută (cazul vârstelor foarte tinere). Deşi numărul deceselor infantile a fost mic, ponderea cu care acestea au contribuit la numărul APVP a fost semnificativă.

Comparaţia cu România a indicilor exprimaţi la 1000 locuitori a evidenţiat un nivel favorabil, valorile corespunzătoare judeţului fiind semnificativ mai mici, respectiv situate sub limita inferioară a intervalelor de încredere $IC_{95}$. Această situaţie se explică prin reducerea deceselor infantile care a avut loc în ultimii ani (tabelul II).

În ciuda tendinţei de scădere, până în anul 2004 Iaşiul făcea parte din judeţele cu mortalitate infantilă peste media pe ţară. Reducerea deceselor 0-1 an înregistrată din 2005-2006 a plasat judeţul Iaşi sub media pe ţară, cu impact favorabil asupra APVP.

Se remarcă faptul că la sexul masculin s-au înregistrat valori aproximativ duble (68,1%) ale anilor de viaţă pierduţi prin deces prematur comparativ cu sexul feminin (31,9%), reflectând aşa-numitul proces de „supramortalitate masculină" datorat diferenţelor biologice, rolului social diferenţiat al bărbaţilor şi femeilor şi expunerii diferite la factorii de risc.

Numărul mediu de ani de viaţă pierduţi prin deces prematur pentru un deces înaintea împlinirii vârstei de 65 de ani evidenţiază gradul de afectare a forţei de muncă actuale şi viitoare. Astfel, chiar dacă la nivelul ţării indicatorul a înregistrat o valoare semnificativ mai mare faţă de Iaşi, valoarea de 18,21 APVP pentru fiecare deces prematur din acest judeţ este încă mare, reflectând impactul social al fenomenului.

Conform unui calcul simplu, dacă decesele premature care au dus la pierderea acestor ani potenţiali de viaţă nu ar fi intervenit, în anul 2006, mortalitatea în România ar fi fost de 8,69 în loc de 10,3, iar în judeţul Iaşi valoarea ar fi fost de 6,72 în loc de 9,7.

## CONCLUZII

1. Anii potenţiali de viaţă pierduţi constituie o măsură cantitativă a mortalităţii premature, dar şi un indicator sensibil al stării de sănătate a unei populaţii.
2. Decesele premature din judeţul Iaşi în anul 2006 comparativ cu România au prezentat valori semnificativ mai mici faţă de media pe ţară pentru următoarele categorii de indici: numărul mediu de APVP la 1000 locuitori; numărul mediu de APVP la 1000 femei, respectiv la 1000 de bărbaţi; numărul mediu de APVP pentru un deces prematur.
3. Situaţia favorabilă a deceselor premature din judeţul Iaşi în anul 2006 comparativ cu România este datorată în mare măsură reducerii deceselor infantile din ultimii ani, cu precădere anii 2005-2006.
4. Cu toate acestea, analiza pe grupe de vârstă evidenţiază o pondere încă crescută a deceselor 0-4 ani şi mai ales a celor din primul an de viaţă.
5. Anii potenţiali de viaţă pierduţi calculaţi pe sexe pentru judeţul Iaşi au relevat valori duble la sexul masculin comparativ cu cel feminin.
6. Principalele direcţii de acţiune care se desprind din studiul de faţă se referă la identificarea într-o etapă ulterioară a cauzelor care conduc la deces prematur la sexul masculin, ca şi reducerea deceselor la vârstele tinere, cu precădere în primul an de viaţă.

## BIBLIOGRAFIE

1. Marcu A, Florescu I. Anii potenţiali de viaţă pierduţi. În: Marcu A editor. *Metode utilizate în monitorizarea stării de sănătate a populaţiei*. Bucureşti: Ed. Institutului de Sănătate Publică, 2002, 124-133.
2. Romeder JM, McWhinnie JR. The development of potential years of life lost as an indicator of premature mortality. *Rev Epid Sante Publique* 1978; 26, 1: 367-371.
3. Mariotti S, D'Errigo P, Mastroeni S, Freeman K. Years of life lost due to premature mortality in Italy. *Eur J Epid* 2003; 18, 6: 513-521.
4. *** Calculating Potential Years of Life Lost (PYLL), Core indicators in Ontario, Canada, APHEO; http://www.apheo.ca/indicators/pages/resources/pyll_75.html, accesat la 10 aprilie 2008.
5. Romeder JM, McWhinnie JR. Potential years of life lost between ages 1 and 70; an indicator of premature mortality for health planning. *Int J Epidem* 1977; 6, 2: 143-151.
6. Tulchinsky TH, Varavikova EA. *Noua Sănătate Publică - Introducere în Secolul XXI*. Chişinău: Ed. Ulysse, 2003.
7. Vasile A. Mortalitatea. In: Mincă DG, Marcu MGr editor. *Sănătate Publică şi Management sanitar - Note de curs pentru învăţământul postuniversitar*. Ed a II-a revizuită. Bucureşti: Ed. Universitară "Carol Davila", 2005, 38-51.
8. Marcu A, Marcu Gr M, Vitcu L, Giurgincă D. Evoluţia deceselor premature în România în perioada 1994-2000. *Management în sănătate* 2002; 2: 17-20.
9. *** *Anuar de statistică sanitară 2006*. Ministerul Sănătăţii Publice, Centrul Naţional pentru organizarea şi asigurarea sistemului informaţional şi informatic în domeniul sănătăţii. Bucureşti, 2007.
10. *** Direcţia Judeţeană de Statistică Iaşi. http://www.iasi.insse.ro/main.php?lang=fr&pageid=474, accesat la 10 aprilie 2008.
11. Horm JW. Person-year of life lost to cancer in the United States, 1970 and 1984. *Am J Public Health* 1989; 79, 11: 1490-1493.
12. *** *Anuarul statistic 2006*. http://www.insse.ro/cms/files/pdf/ro/cap2.pdf, accesat la 10 aprilie 2008.

## NOUTĂŢI

### SCINTIMAMOGRAFIA CU O GAMMA CAMERA DEDICATĂ DE ÎNALTĂ REZOLUŢIE VERSUS MAMOGRAFIE ÎN DETECŢIA CANCERULUI DE SÂN

Un studiu a comparat scintimamografia (SM) planară preoperatorie cu $^{99m}$Tc tetrofosmin, realizată cu o gama camera dedicată de înaltă rezoluţie (DBC), cu mamografia convenţională, în detecţia cancerului de sân multifocal, multicentric şi bilateral şi al impactului în planificarea chirurgicală. Datele scintigrafice şi mamografice au fost comparate şi corelate cu rezultatele histopatologice. Astfel, SM a fost: pozitivă la 41 din 44 pacienţii cu neoplasm mamar (93,2%) vs mamografie la 40 din 44 (90,1%); a evidenţiat cancer multifocal la 87,5% din pacienţi vs mamografie la 47,5% ($P<0,0005$); a detectat un număr semnificativ mai mare de situsuri invazive adiţionale comparativ cu mamografia (89,6% vs 37,9%), $P<0,0005$; a evidenţiat multifocalitatea/multicentricitatea ipsilaterală în 35% din cazuri iar bilateralitatea în 100% de cazuri vs mamografie în 75% din cazuri. Specificitatea SM a fost de 88,25% vs 52,9% pentru mamografie. SM a modificat managementul chirurgical în 16% din cazuri, demonstrând utilitatea sa, complementar mamografiei, în diagnosticul şi managementul cancerului de sân (Spanu A, Chessa F, Battista Meloni G et al. Scintimammography with high resolution dedicated breast camera and mammography in multifocal, multicentric and bilateral breast cancer detection: a comparative study. *QJ Nucl Med Mol Imag* 2009; 53: 133-143).

*Ana Maria Stătescu*

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR*** **ARTICOLE ORIGINALE**

# MANAGEMENTUL SINDROMULUI DE ABSTINENŢĂ ÎN DEPENDENŢA LA BENZODIAZEPINE

**A.O. Străulea, V. Chiriţă**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disiciplina de Psihiatrie
Spitalul Clinic de Psihiatrie "Socola" Iaşi

THE WITHDRAWAL SYNDROME IN BENZODIAZEPINE DEPENDENCE AND ITS MANAGEMENT (Abstract): The authors present the result of an observational study about the withdrawal syndrome in benzodiazepine dependence, and the aspect of identifying withdrawal symptoms, effective communication with the patient and the structure of withdrawal programmes. **Material and method**: The study included a number of 22 pacients hospitalised in the Drug-Dependence Clinic of Iaşi between January 2006 - December 2008. **Results**: The present article consists of data covering current issues in the area of withdrawal syndrome in benzodiazepine dependence. The most prescribed benzodiazepines were diazepam (10 cases), followed by alprazolam (5 cases) and nitrazepam (4 cases). The clinical manifestations such as anxiety, insomnia, concentration problems, fatigability were present at all patients. **Key words**: BENZODIAZEPINES, BENZODIAZEPINES DEPENDENCE, WITHDRAWAL SYNDROME

Benzodiazepinele se află printre cele mai prescrise medicamente psihoactive. Problemele care pot să apară în urma consumului cronic de benzodiazepine sunt dependenţa, toleranţa, tulburările de memorie, alterarea somnului (1). De asemenea, s-a descoperit o creştere a riscului mortalităţii asociată cu consumul de benzodiazepine (2), precum şi faptul că folosirea cronică a benzodiazepinelor conduce la scăderea numărului de receptori GABA-A de la nivelul creierului (3). Pe de altă parte, unii consumatori cronici de benzodiazepine au beneficiat de o eficacitate a medicaţiei fără a semnala fenomene secundare (4).

Un număr mare de benzodiazepine sunt disponibile în acest moment. Între acestea există diferenţe majore de potenţialitate, astfel că dozele echivalente de benzodiazepine pot varia foarte mult, aşa cum se arată în tabelul I (5).

Consumul de benzodiazepine pe termen scurt poate fi foarte important, uneori, în situaţii de urgenţă, chiar salvator. În general toate dezavantajele benzodiazepinelor survin după un consum îndelungat (consum regulat pe o perioadă mai mare de 4-6 săptămâni). Din această cauză se recomandă utilizarea benzodiazepinelor pe o perioadă de timp până la 2-4 săptămâni (6,7).

Dependenţa la benzodiazepine apare în timp şi este în relaţie directă cu modul de administrare şi mărimea dozei. Pe lângă dependenţa psihică dată de efectele de relaxare şi dezinhibiţie, benzodiazepinele induc şi o dependenţă fizică, întreruperea bruscă a administrării acestora favorizând apariţia manifestărilor de sevraj (8,9).

Sindromul de abstinenţă constă în apariţia de simptome noi legate de întreruperea administrării drogului (insomnii, tulburări de memorie şi concentrare, ameţeli, *tremor*,

TABELUL I

**Dozele echivalente de benzodiazepine**

| Benzodiazepine | Timp de înjumătăţire (ore) | Doze echivalente aproximative Administrare orală (mg) |
|---|---|---|
| Alprazolam | 6-12 | 0,5 |
| Bromazepam | 10-20 | 5-6 |
| Clonazepam | 18-50 | 0,5 |
| Chlordiazepoxide | 5-30 | 25 |
| Diazepam | 20-100 | 10 |
| Loprazolam | 6-12 | 1-2 |
| Lorazepam | 10-20 | 1 |
| Nitrazepam | 15-38 | 10 |
| Triazolam | 2 | 0,5 |

cefalee, fatigabilitate), după o perioadă mai lungă de timp (10).

## MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada 01.01.2006-31.12.2008 au fost monitorizate în cadrul unui studiu observaţional un număr de 22 cazuri spitalizate în Secţia Clinică Drogodependenţă a Spitalului Clinic de Psihiatrie Socola Iaşi cu dependenţă la benzodiazepine ce prezentau simptome caracteristice sindromului de abstinenţă.

### Criteriile diagnosticului sindromului de abstinenţă la benzodiazepine

A. Sistarea sau reducerea unei substanţe benzodiazepinice în cantităţi mărite şi durată prelungită.

B. Prezenţa a cel puţin două din manifestările următoare apărute în termen de câteva zile după criteriul de la pct. A:

- hiperactivitate neurovegetativă (transpiraţii, frecvenţă cardiacă mărită, hipertensiune);
- insomnii;
- halucinaţii sau iluzii tranzitorii;
- agitaţie psiho-motorie;
- creşterea tremor-ului la nivelul membrelor superioare;
- anxietate;
- crize convulsive.

C. Aceste simptome determină o suferinţă clinic semnificativă sau o alterare a capacităţii funcţionale a persoanei.

D. Simptomele nu sunt datorate unei afecţiuni medicale generale şi nu sunt explicate prin altă tulburare mentală (11).

### Simptomele sindromului de abstinenţă

Unele din simptomele întreruperii administrării benzodiazepinelor sunt identice cu simptomele pentru care a fost iniţial prescris medicamentul. Simptomele apărute în urma unei dependenţe tipice cu doze mici de benzodiazepine, durează de regulă 6-12 luni şi se agravează treptat în această perioadă. Simptomele pot varia în intensitate şi timp, apărând perioade de acalmie sau perioade de înrăutăţire a simptomatologiei (10).

Următoarele simptome pot apărea în urma întreruperii consumului cronic de benzodiazepine:

- anxietate;
- agitaţie;
- tulburări de memorie şi concentrare;
- insomnii;
- coşmaruri;
- crampe musculare;
- senzaţie de ameţeală;
- cefalee;
- fatigabilitate;
- hipertensiune arterială, tahicardie;
- mai rar: convulsii, stări de panică.

În general, simptomele de abstinenţă apar între 3-7 zile după întreruperea consumului de benzodiazepine (12).

O serie de studii efectuate pentru medicamente psihoactive au arătat că pacienţii

peste 55 ani sunt mai predispuşi în a deveni consumatori cronici de benzodiazepine decât pacienţii mai tineri, în special cei cu un nivel mai scăzut de educaţie (13).

În privinţa deciziilor dacă benzodiazepinele sunt sau nu o terapie adecvată, este necesară luarea în consideraţie a costurilor şi beneficiilor acestora. Consumul de benzodiazepine pe o perioadă de maxim 2 săptămâni s-a dovedit a fi eficient pentru tratarea tulburărilor majore de stres (14). Totuşi, se sugerează faptul că benzodiazepinele ar trebui evitate în situaţii de stres acut, ca de exemplu divorţul sau pierderea unei persoane apropiate (15).

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

În ceea ce priveşte distribuţia pe sexe, se constată o frecvenţă mai mare a sexului feminin, ponderea fiind de 14 cazuri de sex feminin şi 8 cazuri de sex masculin.

Distribuţia pe grupe de vârstă şi sexe a fost evaluată la data primei investigaţii şi este prezentată în tabelul II.

Distribuţia cazurilor în funcţie de mediul de provenienţă al pacienţilor relevă predominanţa acestora din mediul urban (63%), comparativ cu mediul rural.

Statusul marital relevă ponderea crescută a persoanelor căsătorite (59%) investigate, restul fiind divorţate (31%) sau necăsătorite (10%).

Distribuţia cazurilor în funcţie de ocupaţie evidenţiază un procent de 45,5% de persoane pensionare, 25,4% dintre cazuri fără ocupaţie şi numai 29,1% persoane salariate. Din punct de vedere al studiilor absolvite de persoanele din lotul observaţional se constată următoarele: studii medii (55%), studii elementare (27%), iar studii superioare 18%.

În ceea ce priveşte consumul cronic de benzodiazepine, care în urma stopării acestuia a dus la apariţia simptomelor sindromului de abstinenţă, se pot face următoarele precizări:

- tipul de benzodiazepină consumat cel mai frecvent este diazepamul (10 cazuri), urmat de alprazolam (5 cazuri) şi nitrazepam (4 cazuri). La un număr de 3 cazuri s-a semnalat un consum de tip polimedicamentos, combinând 2 benzodiazepine în acelaşi timp;
- s-a constatat asocierea consumului de benzodiazepine cu consumul de alcool la un număr impresionant de cazuri (64% din totalul cazurilor);
- în lotul pacienţi aflat sub observaţie s-a constatat faptul că toţi prezentau tulburări de concentrare, anxietate, insomnii, un grad mai mare sau mai mic de agitaţie psiho-motorie şi fatigabilitate. Un număr de 13 pacienţi au prezentat senzaţie de ameţeală şi cefalee (îndeosebi matinală). Simptomele mai grave ca, de exemplu, convulsii sau stări de panică generalizate, nu au fost observate la nici un pacient.

### Managementul pacientului cu sindrom de abstinenţă la benzodiazepine

În abordarea pacientului cu sindrom de sevraj apărut în urma întreruperii consumului de benzodiazepine trebuie avute în

TABELUL II

**Distribuţia lotului de studiu pe grupe de vârstă şi sexe**

| Vârsta (ani) | Sexul | | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Feminin | | Masculin | | | |
| | n | % | n | % | n | % |
| 30-39 | 1 | 4,5 | - | | 1 | 4,5 |
| 40-49 | 6 | 27 | 4 | 18 | 10 | 45 |
| 50-59 | 5 | 22,5 | 3 | 13,5 | 8 | 36 |
| 60-69 | 2 | 9 | 1 | 4,5 | 3 | 13,5 |
| Total | 14 | | 8 | | 22 | 100 |

vedere mai multe aspecte printre care: timpul de înjumătăţire al benzodiazepinei şi al metaboliţilor săi (scurt sau lung), doza consumată, perioada de administrare, debutul, intensitatea, durata simptomelor de sevraj, precum şi consumul de alte droguri sau substanţe cu acţiune încrucişată (alcool, droguri etc.) (16). Internarea în spital a pacientului este necesară în cazul apariţiei simptomelor severe ca halucinaţii sau convulsii, sau în cazul administrării unor doze mari, pe o perioadă îndelungată de timp.

Analiza cazurilor studiate arată faptul că reacţiile organismului includ modificări psihologice şi homeostatice la încetarea circulaţiei metaboliţilor benzodiazepinei. În aceste situaţii, înlocuirea cu o altă benzodiazepină cu un timp de înjumătăţire mai lung şi scăderea treptată a dozelor reduce riscul apariţiei fenomenelor de sevraj, precum şi severitatea acestora (17).

La pacienţii la care consumul zilnic variază se poate seta o doză maximă care poate fi redusă sistematic. Totuşi, pentru benzodiazepinele cu timp de înjumătăţire scurt ar fi de preferat să se stabilizeze doza zilnică, deoarece variaţiile diurne ale concentraţiei metaboliţilor benzodiazepinelor pot exacerba simptomele sevrajului (18).

În cazurile în care consumul se face în 3-4 doze pe zi este important de stabilit care dintre doze să fie eliminată prima. Pentru a reduce impactul fluctuaţiilor diurne şi al dependenţei psihice al benzodiazepinelor în timpul zilei, este de preferat a se reduce doza de la prânz prima, apoi cea de dimineaţă urmată de doza de seara, continuând până când retragerea este totală. Doza de seară ar trebui eliminată ultima din cauză că tulburările de somn sunt printre cele mai intolerabile simptome care pot apărea (18).

Majoritatea surselor bibliografice recomandă reduceri treptate a dozei de benzodiazepine, în funcţie de toleranţa organismului (19). Prima reducere ar trebui să fie egală cu cel mult un sfert din doza de început, urmând reduceri succesive până când simptomele scad în intensitate. Reducerile tipice sunt de 0,5-2,5 mg diazepam sau echivalentul în mg corespunzător celorlalte benzodiazepine.

În timpul ultimelor stadii a programului de reducere a dozelor de benzodiazepine, aspectele psihologice ale dependenţei sunt mult mai probabile să se intensifice. Reduceri minore, sau o doză moderată luată în zile alternante sunt măsuri recomandate a fi aplicate. Odată ce dependenţa fizică de benzodiazepine a încetat, este total nerecomandat consumul, chiar şi ocazional, de benzodiazepine, barbiturice sau alte medicamente cu efecte asemănătoare, pentru o perioadă de minim 4 luni. Aceasta deoarece s-a demonstrat că toleranţa la benzodiazepine este încă prezentă, la pacienţii care au încetat a consuma aceste medicamente, pe o perioadă cuprinsă între 4 luni şi 2 ani. Astfel, chiar şi doze mici de benzodiazepine consumate, poate să rezulte în reactivarea toleranţei la benzodiazepine şi a sindromului de abstinenţă (20).

### Consiliere psihologică

Pe toată durata tratamentului pentru pacienţii care nu trebuie internaţi, aceştia trebuie văzuţi săptămânal de către medicul psihiatru, de către psiholog sau asistentul social, pentru monitorizarea simptomelor ce pot apărea. Educarea şi comunicarea cu pacientul sunt necesare, în mod special pentru explicarea faptului de ce o benzodiazepină cu timp de înjumătăţire scurt este înlocuită cu o benzodiazepină cu timp de înjumătăţire lung (21).

Unul dintre primele lucruri care trebuie discutate cu pacientul este de a-i prezenta acestuia consecinţele la care ar trebui să se aştepte în urma terapiei. Se comunică faptul că există un procent de 50% ca pe parcursul terapiei să apară numai simptome uşoare de abstinenţă.. Pacienţii, în special cei care au mai manifestat simptome de abstinenţă în urma întreruperii consumului de substanţe psihoactive, trebuie să fie avertizaţi de posibilitatea apariţiei insomniei, fenomenelor anxioase, creşterii senzitivităţii la surse de lumină sau zgomot, fenomenelor de depersonalizare etc. Este de folos a se descrie reacţiile care pot să apară ca un răspuns homeostatic al organismului care se va stabili la un nivel normal într-o perioadă scurtă de timp.

Studii medicale asupra programelor de management al sindromului de abstinenţă în dependenţa la benzodiazepine au estimat că, deşi există un procent de 88-100% de reuşită, aproximativ o treime din aceste persoane prezintă diverse probleme după terapia de întrerupere, iar un procent însemnat dintre aceştia ajung la recădere (22). Totuşi acest procent ar putea fi îmbunătăţit prin tehnici complementare suplimentare sau alternative.

Din moment ce există similitudini între sindromul de abstinenţă şi tulburarea anxioasă, procedurile pentru tratamentul anxietăţii pot fi de un real folos, prin strategii de coping constructive. Unele studii au descoperit rate de succes similare în utilizarea tehnicilor de management al anxietăţii aplicate la nivel de grup sau individual (23,24).

## CONCLUZII

Analiza lotului de pacienţi urmăriţi în clinică şi monitorizaţi în studiul observaţional relevă următoarele caracteristici semnificative:

- predominanţa sexului feminin (14 din 22 cazuri);
- grupa de vârstă predominantă 40-50 de ani;
- consumul de benzodiazepine: diazepam (10 cazuri), alprazolam (5 cazuri), nitrazepam (4 cazuri), polimedicamentos (3 cazuri);
- asocierea cu alcool s-a semnalat într-o proporţie de 64% din cazuri;
- printre simptomele apărute în urma consumului de substanţe se află: tulburări de concentrare, anxietate, insomnii, agitaţie psiho-motorie, cefalee, fatigabilitate, ameţeală;
- apariţia simptomelor sindromului de abstinenţă au fost semnalate la un interval de 4-5 zile în urma încetării consumului iniţial;
- în urma măsurilor terapeutice aplicate, s-a observat ameliorarea simptomelor la toţi pacienţii;
- pe parcursul observaţiei nu s-au semnalat cazuri de recădere.

## BIBLIOGRAFIE

1. Griffiths RR, Weerts EM. Benzodiazepine self-administration in humans and laboratory animals implications for problems of longterm use and abuse. *Psychopharmacol* 1997; 134: 1-37.
2. Kripke DF, Klauber MR, Wingard DL, Fell RL, Assmus JD, Garfinkel L. Mortality hazard associated with prescription of hypnotics. *Biological Psychiatry* 1998; 43: 687-693.
3. Miller LG, Greenblatt DJ, Roy RB, Summer WR, Shader RI. Chronic benzodiazepine administration. II: Discontinuation syndrome is associated with upregulation of gamma-aminobutyric acid A receptor complex binding and function. *J Pharmacol Exp Therap* 1998; 246 (1): 177-182.
4. Ohayon MM, Caulet M, Arbus L et al. Are prescribed medications effective in the treatment of insomnia complaints? *J Psychosomatic Res* 1999; 47: 359-368.
5. Ashton H. *Benzodiazepines: How They Work and How to Withdraw.* Newcastle upon Tyne: Newcastle University, 2002.
6. Ohayon MM, Caulet M. Psychotropic medication and insomnia complaints in two epidemiological studies. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 457-464.

7. Morgan K. Sleep and aging. In: Lichstein KL, Morin CM editors. *Treatment of Late-Life Insomnia.* Thousand Oaks: Sage Publications, 2000, 3-36.
8. Chiriţă V, Papari A. *Tratat de Pshiatrie.* Constanţa: Ed. Fundaţiei "Andrei Şaguna", 2002, 229-237.
9. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines - side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician* 2000; 61: 2121-2123.
10. Chiriţă V, Papari A. *Tratat de Pshiatrie.* Constanţa: Ed. Fundaţiei "Andrei Şaguna", 2002, 229-237.
11. *** American Psychiatric Association *DSM-IV-TR.* Bucureşti: Asociaţia Psihiatrilor Liberi din România, 2003.
12. Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story. *Br Med J* 1984; 288: 1135-1140.
13. Mant A, Duncan-Jones P, Saltman D et al. Development of long-term use of psychotropic drugs by general practice patients. *BMJ* 1988; 296: 251-296.
14. Tyrer P, Murphy S. The place of benzodiazepines in psychiatric practice. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 719-723.
15. Higgitt AC, Lader MH, Fonagy P. Clinical management of benzodiazepine dependence. *BMJ* 1985; 291: 688-690.
16. Kan CC, Mickers FC, Barnhoorn D. Short and long-term results of a systematic benzodiazepine discontinuation programme for psychiatric patients. *Tijdschr Psychiatr* 2006; 48: 683-693.
17. Lader M. Long-term anxiolytic therapy: the issue of drug withdrawal. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 12-16.
18. Miller E. Benzodiazepines and the behaviour therapist: managing withdrawal and the problems of concurrent treatment with these drugs. *Behav Psychother* 1986; 14: 1-12
19. Lader MH, Higgitt AC. Management of benzodiazepine dependence. *Br J Addict* 1986; 81: 7-10
20. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 2009; 23: 19-34.
21. Tyrer P. *How to Stop Taking Tranquillisers.* London: Sheldon Press, 1986
22. Baillargeon L, Landreville P, Verreault R et al. Discontinuation of benzodiazepine among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *Can Med Assoc J* 2003; 169: 1015-1020.
23. Higgitt A, Golombok S, Fonagy P, Lader M. Group treatment of benzodiazepine dependence. *Br J Addict* 1987; 82: 517-532.
24. Robson M, Crouch G, Hallstrom C. Psychological treatment for benzodiazepine dependence. *J R Coll Gen Pract* 1986; 36; 523.

**NOUTĂŢI**

### EFECTELE ANTIPLACHETARE ALE STATINELOR SUNT MEDIATE LA NIVELUL PPARS

Statinele şi fibraţii sunt agenţi terapeutici hipolipemianţi care şi-au dovedit eficienţa în scăderea riscului cardiovascular, prin numeroase alte mecanisme pleiotrope. Unele dintre aceste mecanisme, precum inhibarea funcţiei antiplachetare, au fost insuficient cunoscute până în prezent. Un studiu recent care a utilizat antagonişti ai PPARα şi PPARγ a demonstrat implicarea acestor familii de receptori în realizarea funcţiilor antiplachetare ale hipolipemiantelor. Efectul simvastatinei a fost prevenit prin utilizarea antagonistului GW9662 al PPARγ şi al antagonistului GW6471 al PPARα. Efectele fenofibratului au putut fi prevenite prin acelaşi antagonism al PPARα cu ajutorul GW6471, urmată şi de activarea PKCα. Studiul evidenţiază, pentru prima dată în literatură, o cale comună prin care atât statinele cât şi fibraţii inhibă activarea plachetară şi contribuie la scăderea implicită a riscului cardiovascular (Ali FY, Armstrong PCJ et al. Antiplatelet actions of statins and fibrates are mediated by PPARs. *Arteriosclerosis, Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 706)

*Corina Dima-Cozma*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***MEDICINĂ DENTARĂ***

**ACTUALITĂŢI**

# EFECTELE ORALE ALE MEDICAŢIEI SISTEMICE LA PACIENTUL VÂRSTNIC

**Mihaela Monica Scutariu[1], Maria Voroneanu[2]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1. Disciplina de Diagnostic Oral şi Gerontostomatologie,
2. Disciplina de Anestezie, Sedare şi Urgenţe Medicale în cabinetul de medicină dentară

ORAL EFFECTS OF SYSTEMIC MEDICATION AT ELDERLY PATIENT (Abstract): Though less common than those affecting the skin, adverse drug reactions involving the mouth are quite ferquent. Often there's a high index of suspicion in the diagnosis of these reactions, as they can mimic other disease states such as aphtae, swelling, erythema multiforme or xerostomia. The reactions are often non-specific, but they may mimic specific disease states such as erythema multiforme, lichen planus and pemphigus.Other reactions such as gingival hyperplasia secondary to the administration of phenytoins, nifedipine or cyclosporine are well known and quite characteristic. The pathogenic mechanisms of oral rections to drug administration are similar to those causing adverse drug reactions in the skin. To diagnose such a condition, the clinical interview is a helpful aid to the diagnosis of the adverse drug reaction affecting the mouth and a careful drug history, including identification of any prescription, or herbal medicines used, is needed. **Key words**: ORAL EFFECTS, SYSTEMIC MEDICATION, ELDERLY

Îmbătrânirea are ca rezultat modificări ale funcţiilor organelor. În teritoriul oro-maxilo-facial, la vârstnici, modificările involutive ale sistemului stomatognat se manifestă la nivelul tegumentelor cervico-faciale, mucoasa orală, oasele maxilare, articulaţia temporo-mandibulară, muşchi, arcade dento -alveolare, glande salivare.

Efectele generale determinate de îmbătrânire constau în transformări tisulare precum: deshidratare tisulară, reducerea elasticităţii, funcţiei reparatorii, alterarea permeabilităţii celulare, acumulare de calciu celular.

Tegumentele feţei îşi modifică culoarea (devin palide, teroase), pigmentarea (apariţia de macule maronii, macule purpurii - purpura senilă), textura (tegumente laxe, îşi pierd tonicitatea, elasticitatea), scade grosimea lor.

Mucoasa orală suferă modificări involutive microscopice şi macroscopice. Modificările microscopice constau in subţierea epiteliului, reducerea numărului de fibre elastice în corion. Macroscopic apar modificări la nivelul mucoasei fixe, pasiv mobile şi mobile cu creşterea mobilităţii mucoasei.

Limba suferă modificări involutive: involuţie tisulară, musculară, depapilare, hipertrofia papilelor filiforme, fisuri adânci dorsale, apariţia de ectazii venoase albăstrui, reducerea mugurilor gustativi.

Senescenţa osoasă produce modificări histologice, în care predomină fenomenul de resorbţie faţă de apoziţie, reducerea volumului masei osoase, măduva osoasă este înlocuită cu ţesut gras, se reduce vascularizaţia. Aceste modificări se observă la examenul radiologic prin creşterea radio-transparenţei cu deformări şi apariţia de os poros, expresia clinică fiind cea de osteopenie, osteoporoza, resorbţie şi atrofie osoasă.

La nivelul articulaţiei temporo-mandibulare se produc fenomene degenerative, laxitate ligamentară, resorbţie osoasă, artroză.

Senescenţa induce şi modificări la nivelul glandelor salivare: sclerozarea parenchimului, modificări secretorii cantitative şi calitative, hiposialie.

Adesea, la pacienţii vârstnici sunt prezente multiple boli şi de aceea ei consuma un număr mare de medicamente. Mulţi dintre aceştia, beneficiază de un număr mare de prescripţii medicale dar folosesc cu regularitate şi medicamente pentru care nu este necesară o reţetă. De aceea se observă, pe fondul senescenţei, o incidenţă crescută a reacţiilor adverse ale medicamentelor la pacienţii vârstnici (1).

Comparativ cu persoanele tinere, adeseori la vârstnici sunt prezente diferenţe farmacocinetice ca rezultat al interacţiunilor medicamentoase pe fondul unor sisteme fiziologice deficitare: sistem cardiovascular, digestiv, renal.

Se estimează că 2-4% dintre spitalizări sunt legate de reacţiile adverse la droguri (2). Aceste reacţii adverse medicamentoase au un spectru larg de manifestări clinice, care pot să mimeze alte patologii, inclusiv condiţii locale şi sistemice. Din fericire, mai multe modele de combatere a bolii au fost identificate, şi acestea pot ajuta clinicianului la determinarea unei posibile relaţii cauză-efect între un anumit medicament sau un grup de medicamente şi starea de sănătate orală (3).

Orice medicament poate produce consecinţe, uneori ireversibile chiar şi atunci când este folosit în conformitate cu standardele sau cu metodele de administrare recomandate (3).

Reacţiile adverse ale medicamentelor pot cuprinde fiecare organ şi sistem al corpului şi sunt frecvent interpretate greşit ca simptome de boală. În mod similar cavitatea orală şi structurile asociate pot fi afectate de multe medicamente şi substanţe chimice (4,5).

Aceste reacţii orale pot apare la nivelul (3):

- mucoasei orale şi limbii,
- ţesuturilor parodontale,
- structurilor dentare,
- glandelor salivare,
- buze şi palat.

Cunoaşterea efectelor adverse ale medicamentelor administrate pe cale orală, ajută specialiştii să pună un diagnostic corect, să administreze corect medicamente şi să îmbunătăţească starea pacientului în timpul terapiei.

Patogeneza reacţiilor medicamentelor poate fi legată de mecanisme *imunologice* ori *nonimunologice*. Majoritatea reacţiilor adverse la medicamente sunt mediate prin sistem imunitar şi sunt reprezentate de alergii (6).

### Aspecte clinice ale reacţiilor adverse la medicamentele administrate oral

Manifestările reacţiilor la medicamente sunt dependente de tipul medicamentului, doză şi diferenţele individuale ale pacientului (3). Ca moment al apariţiei, aceste reacţii pot fi observate imediat, sau la câteva zile după administrare (6).

După Kalmar (2), medicamentele administrate pe cale orală şi modelele de reacţie asociate claselor de medicamente şi de droguri sunt după cum urmează:

- *Xerostomie* - antidepresive şi antipsihotice, antihipertensive, antihistaminice, anticolinergice şi decongestionante;
- *Tumefacţie/edem* – peniciline, aspirină, şi inhibitori ACE;
- *Ulceraţii nespecifice* – antineoplazice (inclusiv metotrexat, 5-Fluorouracil, doxorubicin şi melfalan); barbiturice; dapsone; derivate de fenazone; fenolftaleină; salicilate; sulfonamide; tetraciclină şi (contact direct cu) compuşi care conţin aspirină, peroxid de hidrogen, sau de fenol.
- *Leziuni veziculo buloase* care mimează aspectul altor afecţiuni:
    - *asemănătoare cu lichenul plan* - allopurinol, amifenazole, amfotericină B, medicamente antimalarie, arsenicale, beta-blocante, bismut, captopril, carbamazepina, clorotiazida, clorpropamida, cimetidină, cinnarizină, Cianamida, dapsona, fenclofenac, flunarizina, furosemid, săruri de aur, isoniazid, ketoconazole, levopromazine, levamisole, litiu, lorazepam, mercur, metildopa, metopromazina, oxprenolol, paladiu, acid para-aminosalicilic, penicillamina, fenotiazine, fenilbutazona, practolol, propranolol, pirimetamina, piritinol, spironolactona, sulfonilurea, streptomicină, tetraciclină, tolbutamidă, şi triprolidina.
    - *asemănătoare cu eritemul multiform*- antibiotice (antimalarie, penicilina, sulfonamide), barbiturice şi salicilate,
    - *asemănătoare cu leziunile pemfigoide (pemfigoid like)*
        - § antireumatice (penicillamine, ibuprofen, fenacetină),
        - § medicamente cardiovasculare (furosemid, captopril, clonidine),
        - § antibiotice (penicillina, sulfonamide),
        - § antimicrobiene,
        - § droguri ce conţin tiol,
        - § derivate de sulfonamidă
    - *asemănătoare cu pemfigusul (pemfigus like)* - alfa-mercaptopropionilglicine, ampicilina, captopril, cefalexin, etambutol, glibenclamide, saruri de aur, heroina, ibuprofen, penicillamine, fenobarbital, fenilbutazona, piroxicam, practolol, propranolol, piritinol chlorohidrat, rifampin, şi teobromină
    - *asemănătoare cu lupusul (lupus like)* - carbamazepina, clorpromazină, etosuximide, săruri de aur, griseofulvin, hidantoina, hidralazina, isoniazid, litiu, metildopa, penicilamina, primidona, procainamida, quinidina, reserpina, streptomicină, tiouracili şi trimetadione.
- *Mucozită veziculo-ulcerativă nespecifică* - medicamente anti-inflamatorii nesteroidiene (AINS) (de exemplu, indometacin, săruri de aur, naproxen), meprobamate, metildopa, penicillamine, fenilbutazona, propranolol, spironolactona, tiazide şi tolbutamide
- *Pigmentare* - amiodarone, medicamente antimalarie busulfan, clofazimine, ciclofosfamidă, estrogen, ketoconazole, minocicline, fenolftaleina, tranchilizante (clorpromazină), şi zidovudine
- *Hipercreştere gingivală* - blocante ale canalelor de calciu (amlodipine, bepridil, diltiazem, felodipin, isradipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin, oxidipin, verapamil), alte dihidropiridine (bleomicin), ciclosporina, fenitoină şi valproat de sodiu.

În continuare prezentăm efectele orale ale unor clase de medicamente frecvent administrate sau recomandate la pacienţii vârstnici (tab. I).

La nivelul mucoasei orale se pot observa cu uşurinţă manifestările provocate de medicaţia respectivă. Principalul tip de reacţie hipersensibilă care afectează mucoasa orală este o reacţie de tip întârziat mediată de LT sintetizat (6).

Leziunile asociate cu erupţia la medicamente sunt: eritematoase în cazurile uşoare şi ulceroase în cazurile severe. Reacţiile adverse apar de obicei la 24 ore de la administrarea medicamentului, iar reacţiile întârziate de până la 2 săptămâni au fost observate după folosirea ampicilinei (3).

Întreruperea administrării medicamentelor este urmată de ameliorarea leziunilor.

### Manifestări orale induse de administrarea medicamentelor (2,3,4,7).

Stomatitele de contact sunt reacţii locale ale mucoasei, produse după contactul repetat cu agentul cauzal. Reacţiile pot fi observate de la leziuni eritematoase până la ulcerative. Pacientul acuză senzaţii de arsură şi xerostomie. În urma expunerii prelungite la agentul cauzal, reacţiile se pot dezvolta, în câteva zile, luni sau ani.

Stomatita aftoasă – debutează brusc cu

TABELUL I

**Efectele orale ale unor clase de medicamente frecvent administrate sau recomandate la pacienţii vârstnici**

| **Clasa de medicamente** | **Denumirea** | **Tipul de reacţie orală** |
|---|---|---|
| Medicamentele folosite în tratamentul HTA- xerostomie, | | |
| | Captopril | Stomatita aftoasă, glosită, ulceraţii orale, ageuzie, disgeuzie(diminuarea gustului sării), edem facial - angioedem |
| | Enalapril | Ulceraţii orale, ageusia, angioedem |
| | Nifedipin (Blocante ale canale de calciu) | Hipercreştere gingivală |
| Antiinflamatoare | | |
| | Aspirina | Iritaţii şi ulceraţii la nivelul cavităţii orale, pigmentaţii orale - alb , ageuzie/ disgeuzie |
| | NSAID | stomatita aftoasă, glosita, eritem polimorf, iritaţii locale, senzaţie de arsură a mucoasei orale, mucozită vesiculo-ulcerativă nespecifică |
| Antibiotice | Stomatită de contact, leucoplazia viloasă, afecţiuni fungice | |
| | Penicilina | Glosită, eritemul polimorf , ulceraţii orale leucoplazia viloasă limba neagră, disgeuzie, candidoza orală |
| | Eritromicina | Ulceraţii orale , hiperplazie gingivală |
| | Cefalosporina | Candidoză orală, glosită, limbă neagră viloasă, disgeuzie |
| | Clindamicina | Angioedem, eritem polimorf |
| | Claritromicin | Glosită, limbă negră, candidoză orală |
| | Streptomicina | Ulceraţii orale, limba neagră, cheilită |
| | Tetraciclina | Glosită,,eritem polimorf, iritaţii şi ulceraţii la nivelul cavităţii orale, coloraţii dentare intrinseci, limba neagră, cheilită |
| Chimioterapice | | |
| | Metronidazol | Glosită, ulceraţii orale , disgeuzie |
| Hipocolesterolemiante | | |
| | Atrovastatin | Glosita, ulceraţii orale, ageuzie/disgeuzie cheilita |
| | Simvastatin | Cheilită, disgeuzie |
| Antireumatice | | |
| | Penicilamina | Eruptii eritematoase localizate,stomatită aftoasă, glosită,eritem multiform, ulceraţii orale,ageuzie, mucozită vesiculo-ulcerativă nespecifică |
| Antimicotice | | |
| | Griseofulvin | Disgeuzie (diminuarea gustului pentru sarc), limba neagră piloasă, candidoză orală, stomatodinie |
| | Fluconazol | Ulceraţii orale |
| Diuretice | | |
| | Spironolactona | Leziuni veziculo-buloase, mucozită vesiculo-ulcerativă nespecifică |

frison, febră mare, cefalee, alterarea stării generale. După 1-2 zile apar numeroase vezicule, pe un fond eritematos, diseminate pe toată mucoasa bucală, foarte dureroase, după care se transformă în ulceraţii cu caracter de afte. Apare adenopatie regională, halenă fetidă, sialoree, jenă în masticaţie. Aceste leziuni se vindecă fără tratament în 10-14 zile fără urme.

Glositele se caracterizează prin mărirea

de volum şi durere intensă ce poate iradia în zona urechii.

Cheilitele sunt afecţiuni ale buzelor ce se manifestă prin inflamarea şi fisurarea mucoasei labiale. De obicei se asociază cu infecţiile fungice şi cu xerostomia.

Eritemul polimorf (Sdr. Steven-Jonson) este o afecţiune eruptivă inflamatorie acută ce interesează tegumentele şi mucoasele cavităţii bucale şi se manifestă clinic prin buze umflate, acoperite de pseudo-membrane sângerânde la atingere, halenă fetidă şi jenă în masticaţie. Leziunile orale dispar în 14 zile de la oprirea administrării medicamentului cauzal.

Modificările de culoare ale mucoasei orale şi a dinţilor. Decolorarea apare după contactul direct sau în urma unui medicament absorbit ce conţine metale precum : Ag, Bi, Au, Pb, Hg, Zn, şi Fe. Colorarea se observă de-a lungul gingiei marginale şi poate fi cauza formării sulfaţilor metalici, ca reacţie la produşii ce acţionează în pungile parodontale. Mecanismul exact al decolorării nu se cunoaşte, iar fenomenele se remit în câteva săptămâni sau luni de la întreruperea administrării medicamentelor respective.

Leucoplazia viloasă. Se caracterizează printr-o hiperkeratoză a papilelor linguale filiforme care se hipertrofiază ajungând până la 10 mm lungime. La început au o culoare gălbuie-brună, apoi devin negre. După un timp variabil se produce o descuamare ce lasă o mucoasă roşie, lucioasă, netedă. Această "limbă păroasă" poate fi observată după administrarea de antibiotice, după o igienă orală necorespunzătoare şi după fumatul excesiv la adulţi.

Gingivita hiperplazică. La ora actuală sunt recunoscute trei clase de medicamente ce induc hiperplazii gingivale: fenitoin, ciclosporina, nifedipin. Hipercreşterea gingiilor debutează fără durere, la nivelul gingiei marginale şi a papilei interdentare iar pe măsură ce condiţia progresează, aceste creşteri se unesc. Cînd este necomplicată de inflamaţie leziunea este muriformă, roz pal, rezilientă, cu o suprafaţă fin boselată şi fără tendinţă de sângerare (8,9). Hiperplazia gingivală este de obicei generalizată la nivelul întregii cavităţi orale însă este mai severă în regiunea frontală maxilară şi mandibulară. Hipercreşterile gingivale se observă clinic după aproximativ 3 luni de tratament cu fenitoină şi evoluţia este rapidă în primul an (9). Nifedipinul, cel mai uzual blocant de canale de Ca ce induce creşteri gingivale în 60 % din cazuri. Diltiazemul, nitrendipinul şi verapamilul induc şi ele hipercreşteri ale ţesuturilor gingivale (10,11).

Glandele salivare Glandele salivare pot fi afectate de o serie de medicamente care pot produce xerostomia sau ptialismul. Manifestările orale rezultate din scăderea ratei salivare sunt: creşterea numărului de carii, infecţii fungice şi bacteriene, leziuni aftoase şi disfagie.

Medicamentele administrate pe cale generală, pot afecta şi mediul bucal, cel mai adesea rezultând xerostomia. Semnele clinice ale xerostomiei sunt: o mucoasă faringiană uscată, senzaţia de arsură, dificultăţi în vorbire, masticaţie, deglutiţie, sau afecţiuni ale pasajului nazal. Fără o salivă de calitate cu rol în lubrifiere, spălarea alimentelor, neutralizarea acizilor produşi de placa bacteriană, creşte apariţia frecvenţei cariilor (12).

Important, pacienţii cu xerostomie prezintă de asemenea un risc crescut de candidoză orală, care poate provoca sensibilitatea mucoaselor sau disconfortul, precum cariile dentare, care de obicei afectează zona cervicală sau suprafeţele radiculare. O igienă orală meticuloasă şi controale dentare regulate, sunt necesare la pacienţii cu xerostomie pentru a reduce riscul de carii dentare.

Modificări ale gustului. Alterarea gustului poate apare în urma unei scăderi a sensibilităţii gustative (hipogeuzia), a lipsei totale a gustului (ageuzia), sau perturbări ale gustului pentru unele substanţe, de exemplu pentru dulciuri (disgeuzia).

Diminuarea gustului sării este frecvent întâlnită în administrările de Captopril. Administrarea de Captopril în bolile renale induce disgeuzia dar poate apare şi la unii fumători. Disgeuzia se reduce şi dispare la 2-3 luni de la întreruperea tratamentului cu Captopril. O acţiune asemănătoare o au griseofulvinele administrate pe cale generală iar efectul este cu atât mai puternic cu cât trece timpul de la începerea tratamentului (3).

Halitoza este respiraţia urât mirositoare care apare în urma unei igiene necorespunzătoare, infecţiilor orale, cariilor, consumului de anumite alimente, fumatului şi unele boli sistemice. Anumite medicamente precum disulfiramul şi cele administrate în xerostomie pot cauza halitoza.

Infecţiile cavităţii orale determinate de unele substanţe. O serie de substanţe administrate pe cale generală pot predispune la afecţiuni fungice şi bacteriene orale. Aceste substanţe pot fi corticosteroizii, antibioticele anticanceroasele, imunosupresivele. Medicamentele utilizate în xerostomie pot avea un potenţial iritativ în infecţiile orale (13).

Osteonecroza maxilarelor este un efect advers recent descris al administrării de bisphosphonate (BP) şi este caracterizată prin expunerea şi necroza zonelor osoase maxilare. care pot fi asimptomatice sau asociate cu dureri semnificative. Din punct de vedere clinic, leziunile apar ca zone de expunere osoasă, alb-gălbui, cu suprafaţă netedă sau rugoasă. Pe aceste zone se pot dezvolta infecţii secundare ale situs-urilor osoase denudate, cu dezvoltarea unui traiect de fistulă intraorală sau cutanată (2).

Angioedemul - apare ca o consecinţă a alterării metabolismului bradikininei la anumiţi pacienţi. Acesta se poate manifesta la câteva ore sau cel mult săptămâni de la începutul tratamentului şi dispare la câteva ore de la întreruperea lui ; de asemenea poate apare şi după o terapie îndelungată (3).

Stomatodinia apare ca o durere în cavitatea orală datorită administrării anumitor substanţe.

## CONCLUZII

Foarte mulţi pacienţi vârstnici sunt în tratament cu multiple medicamente ; unele prescrise de medic, altele autoadministrate, de aceea practicienii stomatologi trebuie să cunoască indicaţiile medicamentelor utilizate de către pacienţii şi să prevină interacţiunile sau efectele adverse ale acestora.

Cunoaşterea efectelor adverse ale medicamentelor administrate pe cale orală, ajută specialiştii să pună un diagnostic corect, să administreze corect medicamente şi să îmbunătăţească starea pacientului în timpul terapiei.

Este necesar ca medicul dentist să prezinte o bună cunoaştere a medicamentelor utilizate de către pacienţii săi ; şi în mod special trebuie acordată o atenţie deosebită reacţiilor adverse care în multe cazuri sunt asemănătoare cu semnele unor boli uzuale.

## BIBLIOGRAFIE

1. Scully C. Cawson Roderick A. Cawson RA. *Medical Problems in Dentistry.* Churchill Livingstone, 2005.
2. Kalmar J. Oral Manifestations of Drug Reactions 2006. http : //emedicine.medscape.com/article/1080772-overview
3. Abdollahi M, Radfar M. A review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pract* 2003 ; (4) 1 : 10-31.
4. Smith RG, Burtner AP. Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. *Spec Care Dentist* 1994 ; 14 (3) : 96-102.

5. Seymour RA. Oral and dental disorders. In : Davies DM, Ferner RE, DeGlanville H editors. *Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions*. 5th ed. London : Chapman & Hall Medical, 1998 : 234-250.
6. Mihăiescu G. *Imunologie şi imunochimie* 2003 http : //ebooks.unibuc.ro/biologie/mihaiescu/index.htm
7 Porter SR, Scully C. Adverse drug reactions in the mouth. *Clin Dermatol* 2000 ; 18 (5) : 525-532.
8.Soames JV, Southam JC. *Oral Pathology*. 4th ed. Oxford University Press, 2006.
9. Scully C, Flint SR, Moos KF, Porte SR. *Oral and Maxillofacial Diseases*. 3rd ed. Taylor &Francis, 2004.
10. Cawson RA, Binnie WH, Barrett AW et. al. *Oral Disease, Clinical and Pathological Correlations*. 3rd ed. London : Mosby, 2001.
11 Litt JZ. *Drug Eruption Reference Manual*. London : The Parthenon Publishing Group, 2001, 274-421.
12.Jacobsen PL. Adverse drug reactions. In : Silverman S, Eversole LR, Truelove EL editors. *Essentials of Oral Medicine*. London, BC Decker Inc, 2001, 107-110.
13. Spolarich AE. Managing the side effects of medications. *J Dent Hyg* 2000 ; 74 (1) : 57-69 ; 71-72.

**NOUTĂŢI**

### EFECTUL SOLICITĂRILOR TERMO-MECANICE ASUPRA MICRO-INFILTRĂRII MARGINALE A RESTAURĂRILOR CORONARE DENTARE CU ORMOCER

Ormocerii reprezintă materiale pe bază de ceramică modificată organic, recent introduce în terapia restaurativă şi promovate pentru contracţia de polimerizare mai redusă şi adeziunea crescută la ţesuturile dentare. Aceste calităţi ar trebui să asigure o sigilare marginală adecvată a restaurărilor, indiferent de tipul de cavitate. Autorii studiului şi-au propus să compare calitatea sigilării marginale a restaurărilor declasa a II-a realizate din ormocer, respective compozit hibrid, prin evaluarea micro-infiltrării marginale in vitro, după termociclare şi solicitări mecanice repetate, menite să simuleze condiţiile din mediul oral. Studiul a fost efectuat pe dinţi umani extraşi, pe care s-au realizat cavităţi de tip casetă de clasa a II-a, cu pragul gingival plasat sub joncţiunea smalţ- dentină, care au fost obturate cu un material de tip ormocer (Admira, Voco), respectiv cu un material de tip compozit hibrid (TPH Spectrum, Dentsply Caulk). Dinţii au fost apoi menţinuţi timp de o săptămână la temperature camerei, după care au fost distribuiţi în două loturi ; unul care a fost supus testelor de termociclare şi solicitare mecanică, şi altul care nu a fost supus acestor teste. Eşantioanele au fost apoi colorate cu albastru de metilen timp de 4 ore, după care au fost secţionate iar infiltrarea colorantului a fost examinată cu un stereomicroscop şi evaluată astfel : 0- absenţa colorantului ; 1 – penetrarea colorantului până la jumătatea pragului gingival ; 2 – penetrarea colorantului între 1/2 şi 3/4 din lăţimea pragului gingival ; 3 – penetrarea colorantului mai mare de 3/4 din lăţimea pragului gingival, fără să depăşească joncţiunea pragului gingival cu peretele axial ; 4 – penetrarea colorantului dincolo de joncţiunea pragului gingival cu peretele axual. Rezultatele studiului au demonstrate că solicitarea termo-mecanică determină o creştere semnificativă statistic a valorilor de microinfiltrare marginală, ceea ce demonstrează importanţa simulării condiţiilor orale în studiile care evaluază funcţionalitatea restaurărilor dentare. În aceste condiţii, valorile microinfiltrării nu au fost diferite în mod semnificativ între cele două materiale. La nivelul pragului gingival valorile au fost semnificativ mai crescut decât la nivelul marginii ocluzale, ceea ce confirmă faptul că dificultăţile de sigilare ale marginilor plasate sub joncţiunea smalţ-dentină nu au fost rezolvate prin introducerea acestui nou tip de material (Erdilek D, Dörter, Koray F, Kunzelmann K-H, Efes BG, Gomec Y. Effefct of thermo-mechanical load cycling on microleakage in class II ormocerrestorations. *Eur J Dent* 2009 ; 3 : 200-206).

*Gianina Iovan*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009- vol. 113, nr. 3*

# PROPRIETĂŢI TERMICE ŞI STRUCTURALE ALE UNOR COMPOZITE DENTARE CU NANO- ŞI MICRO-FILLER

**Irina Nica[1], V. Rusu[1], N. Cimpoeşu[2], P. Vizureanu[2], A. Aluculesei[2]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Biofizică
Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iaşi
2. Facultatea de Ştiinţa şi Ingineria materialelor

THERMAL AND STRUCTURAL PROPERTIES OF NANO- AND MICRO-FILLED COMPOSITES (Abstract): The thermal and structural properties of nano-filled and micro-filled restorative composites (Filtek Supreme XT and Filtek Z250) are studied in comparison with the ones of teeth. Our results show slightly decreased values of the thermal constants of Filtek Supreme XT with respect of Filtek Z250. Both analyzed composite materials have the values of the thermal conductivity and diffusivity very close to the one of enamel, with the better fitting in the case of Filtek Supreme XT. Comparing the effusivities, a good compatibility with all dental tissues resulted. The thermal expansion coefficient is about two times higher for Filtek Supreme XT than Filtek Z250 which fits better with the one of teeth. The chemical composition is similar for both composites except for zirconium which indicate a lower percent of zirconia particle for Filtek Supreme XT. **Key words** *:* THERMAL PROPERTIES, THERMAL CONDUCTIVITY, RESTORATIVE COMPOSITES

Compozitele dentare conţinând o matrice din răşină polimerică şi filler (umplutură) anorganic sunt utilizate practic de aproximativ patru decenii. Comparativ cu amalgamul dentar, compozitele prezintă proprietăţi estetice mai bune, au precauţii de utilizare mai puţine şi prezintă rezultate clinice satisfăcătoare. Aceste avantaje au determinat medicii stomatologi să folosească tot mai mult compozitele ca materiale de restaurare.

Ultimele cercetări în domeniu au permis introducerea de filler cu dimensiuni nanometrice, prin combinarea în matricea polimerică convenţională a particulelor nanometrice şi nano-clusterilor. Materialele cu nano-filler sunt considerate ca oferind o excelentă rezistenţă la frecare, duritate şi estetică datorită finisării, menţinerii luciului şi aspectului lustruit (1). Esenţa nanotehnologiei (2) este crearea şi utilizarea materialelor şi dispozitivelor la scară atomică, moleculară sau de structură supramoleculară precum şi exploatarea proprietăţilor unice ale particulelor cu dimensiuni între 0,1 şi 100 nanometri. Rezistenţa materialelor nanocompozite la compresiune sau rupere este echivalentă, sau chiar mai ridicată, decât a celorlalte compozite comerciale (hibride, micro-hibride şi cu micro-filler) (3).

În ultimii ani, efectul transferului termic la nivel dentar a devenit un subiect frecvent în literatura de specialitate, datorită dezvoltării unor cercetări având ca scopul protejarea ţesuturilor dentare de şocurile termice. Mai mult, compatibilitatea dintre proprietăţile ţesuturilor dentare şi cele ale materialelor de restaurare joacă un rol cheie în prevenirea tensiunilor termice cauzate de schimbările bruşte de temperatură din cauza ingerării de substanţe calde sau reci. În acest context, în prezenta lucrare sunt studiate proprietăţile termice şi microstructurale ale unor compozite restaurative (Filtek Supreme XT and Filtek Z250), în comparaţie cu cele ale ţesuturilor dentare.

## MATERIAL ŞI METODĂ

### Structura compozitelor restaurative studiate

Răşinile dentare sunt uzual tratate (solidificate) prin polimerizare foto-iniţiată a radicalilor liberi. Camforchinona (CQ) este utilizată în mod uzual ca iniţiator în lumina vizibilă, iar etil-4-(*N,N*_-dimetilamino) benzoat (4EDMAB) este co-iniţiatorul cel mai frecvent. Monomerul 2,2_-bis-[4-(metacriloxipropoxi)-fenil]-propan (Bis-GMA) este folosit pe scară largă, ca un important monomer de bază, de când a fost descoperit, la începutul anilor '60 (4,5). Bis-GMA este un lichid cu vâscozitate ridicată. Pentru a îmbunătăţi proprietăţile de manipulare, se adaugă un monomer diluant cu viscozitate mică, cum ar fi tri (etilenglycol) dimetacrilate (TEGDMA), pentru a face răşina mai fluidă. În răşina dentară Bis-GMA/TEGDMA, Bis-GMA are rolul de a limita contracţia volumetrică indusă de fotopolimerizare şi de a îmbunătăţi reactivitatea răşinii, în timp ce TEGDMA creşte rata conversiei legăturilor duble vinilice (fig. 1) (6,7).

În materialul restaurativ Filtek Z250, majoritatea TEGDMA a fost înlocuit cu un amestec de UDMA (urethan dimetacrilat) şi Bis-EMA(6)1 (Bis-fenol A polietilen glicol di-eter dimetacrilate) (8) (fig. 2). Ambele răşini au masa moleculară mai ridicată şi deci puţine legături duble pe unitatea de masă. Mai mult, masa moleculară ridicată afectează din punct de vedere teoretic vâscozitatea, însă în practică nu poate fi observată nici o schimbare a proprietăţilor de manipulare. Totuşi, masa moleculară mai ridicată a răşinii determină o contracţie mai coborâtă, îmbătrânire redusă şi o matrice răşinică uşor mai moale. Mai mult, aceste răşini sunt mai hidrofobe şi mai puţin sensibile la umiditatea atmosferică.

De-a lungul anilor, răşinile dentare au fost ranforsate cu filler anorganic, cum ar fi sticla silanizată (particule ceramice), însă duritatea lor relativ coborâtă şi durabilitatea materialului compozit au limitat folosirea practică (9,10,11,12). De exemplu, în materialul compozit Filtek Z250 fillerul constă în particule de oxid de zirconiu şi oxid de siliciu cu dimensiunea între 0,01 µm şi 3,5 µm şi o medie de 0,6 µm. Ranforsarea cu fibre cu duritate ridicată sau whiskeri

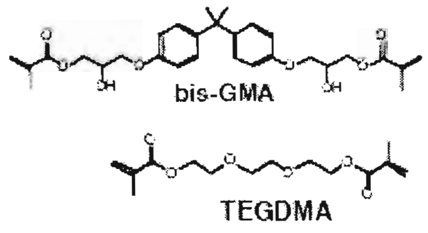


**Fig. 1.** Structura chimică a bis-GMA şi TEGMA

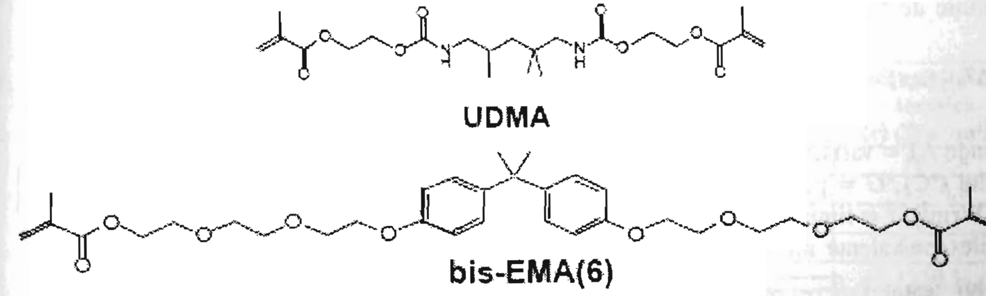


**Fig. 2.** Structura chimică a UDMA şi Bis-EMA(6)

(13,14,15,16) au condus la îmbunătăţiri dramatice ale compozitelor dentare (17,18,19,20).

Materialul restaurativ nanocompozit Filtek Supreme XT Universal (21) este activabil în lumina vizibilă, având proprietăţi estetice optime, atât în restaurările monocrome, cât şi în cele policrome. Sistemul de răşini este cel de contracţie redusă folosit şi la Filtek Z250. Nuanţele translucide conţin o combinaţie de nano-filler de 75 nm din oxid de siliciu neaglomerate (neagregate) şi clusteri de nano-particule aglomerate cu dimensiuni variind între 0,6 şi 1,4 microni, cu un procentul masic de filler de 72,5%. Nuanţele translucide nu sunt radioopace. Pentru celelalte nuanţe nano-particulele au dimensiunea de 20 nm, iar încărcarea cu filler este de 78,5%.

**Tehnica experimentală**

Pentru determinarea experimentală a conductivităţii termice au fost utilizate câte zece probe cilindrice cu 30 mm diametru şi grosime de 5 mm din fiecare compozit testat (Filtek Supreme XT şi Filtek Z250). Specimenele au fost polimerizate folosind radiaţie vizibile de mare putere (COE-LITE, model 400, Imperial Chemical Industries PLC, Macclesfield, Cheshire, England) timp de minimum 10 minute pentru a asigura polimerizarea maximă. A fost folosită o metodă de tranzient termic pe un dispozitiv nedistructiv TCi Mathis. Acesta constă într-un senzor a cărui rezistenţă electrică este dependentă de temperatură, în contact cu probele analizate. Considerând o sursă de căldură, *G*, ecuaţia nestaţionară a căldurii are o soluţie de tip

$$\Delta T_{1,2}(x,t)=\frac{2G\sqrt{t}}{e_1+e_2}\,ierfc\frac{|x|}{2\sqrt{\alpha_{1,2}t}} \qquad (1)$$

unde ΔT = variaţia de temperatură a senzorului (°C), $G$ = puterea furnizată de senzor (W/m$^2$), $t$ = timpul (sec), $e_1$, $e_2$ = efuzivităţile echivalente ale senzorului şi materialului testat ($\sqrt{k\cdot c\cdot\rho}$, $\left[W\sqrt{s}/(m^2K)\right]$, $k$ conductivitatea termică, $\rho$ densitatea, $c$ căldura specifică), iar $\alpha_1$, $\alpha_2$ sunt difuzivităţile termice echivalente ($k/(c\cdot\rho)$, $[m^2/s]$). Neglijând efuzivitatea senzorului, $e_2$, şi calibrând sistemul cu un material cunoscut (pentru a determina $A$ şi $G$ care depind de caracteristicele senzorului şi sursa de căldură) panta dependenţei liniare $\Delta T(t)=f(\sqrt{t})$, conduce la efuzivitatea probei măsurate.

Măsurarea coeficientului de dilatare termică a fost realizată cu un dilatometru de tip L75HX1000 (Linseis Messgeräte GmbH) pe probe cilindrice cu diametrul de 5 mm şi lungime de 50 mm. Acestea au fost încălzite după o curbă temporală de tipul celei prezentate în fig. 3, iar senzorul de deplasare cu precizii de zecimi de micron, ataşat pe capătul mobil al probei, a permis determinarea dependenţei de temperatură a dilatării. Curbele obţinute au fost diferenţiate numeric pentru a obţine coeficientului de dilatare termică, $\alpha=1/L_0\cdot d(\Delta L_k)/dt$ [K$^{-1}$], unde $L_0$ este lungimea probei la 25$^0$C, iar $\Delta L_K$ este variaţia de lungime la temperatura $T_k$. Domeniul de temperatură analizat a fost (25-140)°C.

Pentru studiul microstructurii a fost folosit un microscop electronic cu scanare (Vega LM Tescan Analytical SEM) ce permite măsurarea simultană şi a compoziţiei chimice locale prin analiză a energiei razelor X de dispersie (Quantax - Bruker AXS Microanalysis GmbH). Prin ciocnirea dintre electronii acceleraţi în tunul electronic al microscopului şi cei legaţi ai fiecărui element din probă este emisă radiaţie X cu energie dependentă de tipul specimenului, fiind posibilă identificarea acestuia.

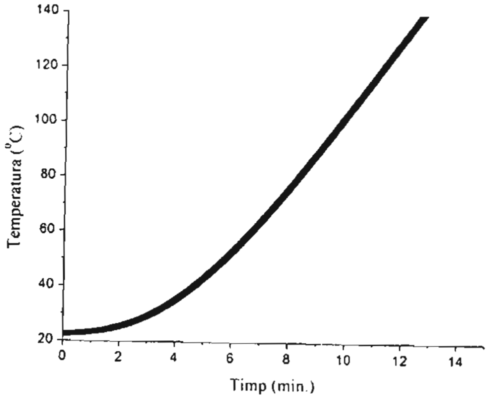


**Fig. 3.** Curba de încălzire a compozitelor studiate

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

În tabelul I sunt prezentate valorile medii experimentale ale constantelor de transfer termic pentru Filtek Supreme XT şi Filtek Z250, la temperatura medie ambientală 25°C. Efuzivitatea şi conductivitatea termică sunt măsurate direct, în timp ce difuzivitatea termică este calculată folosind relaţia $\alpha=k^2/e^2$. Pentru fiecare probă au fost efectuate 20 de măsurători, iar coeficientul Pearson de corelaţie de moment a arătat o bună acurateţe a rezultatelor.

Rezultatele noastre arată valori uşor mai mici pentru constantele termice ale Filtek Supreme XT, în raport cu Filtek Z250. În comparaţie cu valorile pentru ţesuturile dentare, se constată că ambele compozite testate au conductivitatea şi difuzivitatea termică foarte apropiate de valorile pentru smalţ. Comparând cu valorile pentru dentină, conductivitatea compozitelor este de aproximativ 2 ori mai mare, iar difuzivitatea termică de 3 ori mai mare. Totuşi, comparându-se efuzivităţile, valorile obţinute sunt în bun acord cu cele ale ţesuturilor dentare, indicând o bună compatibilitate.

Referitor la valorile experimentale ale coeficienţilor de dilatare termică, pentru temperatura de 30°C a fost obţinut $\alpha = 9{,}7\cdot10^{-6}$ K$^{-1}$ în cazul Filtek Z250 şi o valoare de aproximativ două ori mai mare, respectiv $\alpha = 20{,}3\cdot10^{-6}$ K$^{-1}$, pentru Filtek Supreme XT. Ambele valori cresc în general pentru întreg domeniul de temperatură studiat, cu excepţia intervalului (62-97)°C în care pentru Filtek Supreme XT s-a observat o scădere locală. O posibilă explicaţie este existenţa unei schimbări structurale în domeniul menţionat.

Pentru comparaţie, valorile experimentale ale coeficienţilor de expansiune termică în cazul ţesuturilor dentare sunt prezentate în referinţa 23, pentru intervalul de temperatură (10-80)°C, indicând o creştere rapidă până la 50°C, fără variaţii semnificative

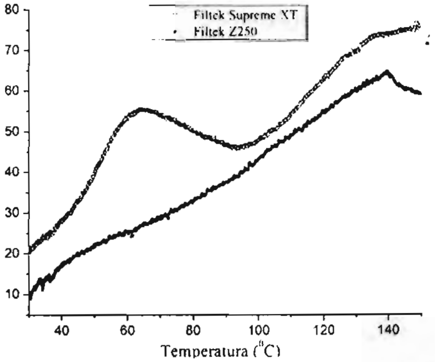


**Fig. 4.** Variaţia cu temperatura a coeficientului de dilatare termică pentru compozitele analizate

TABELUL I

**Valorile medii ale coeficienţilor de transfer termic**

| | **Conductivitatea termică** (*k*) (W/m·K) | **Difuzivitatea termică** (α) (m$^2$/s) | **Efuzivitatea termică** (*e*) (Ws$^{½}$/m$^2$K) |
|---|---|---|---|
| Filtek Z250 | 1,256 | $6{,}150\cdot10^{-7}$ | 1602,8 |
| Filtek Supreme XT | 1,182 | $5{,}737\cdot10^{-7}$ | 1560,8 |
| Smalţ (longitudinal)* | 0,933 | $4{,}69\cdot10^{-7}$ | 1362,37 |
| Dentină (perpendicular pe tubuli)* | 0,582 | $1{,}87\cdot10^{-7}$ | 1345,87 |
| Dentină (paralel cu tubulii)* | 0,569 | $1{,}83\cdot10^{-7}$ | 1330,11 |

* conform referinţei (22)

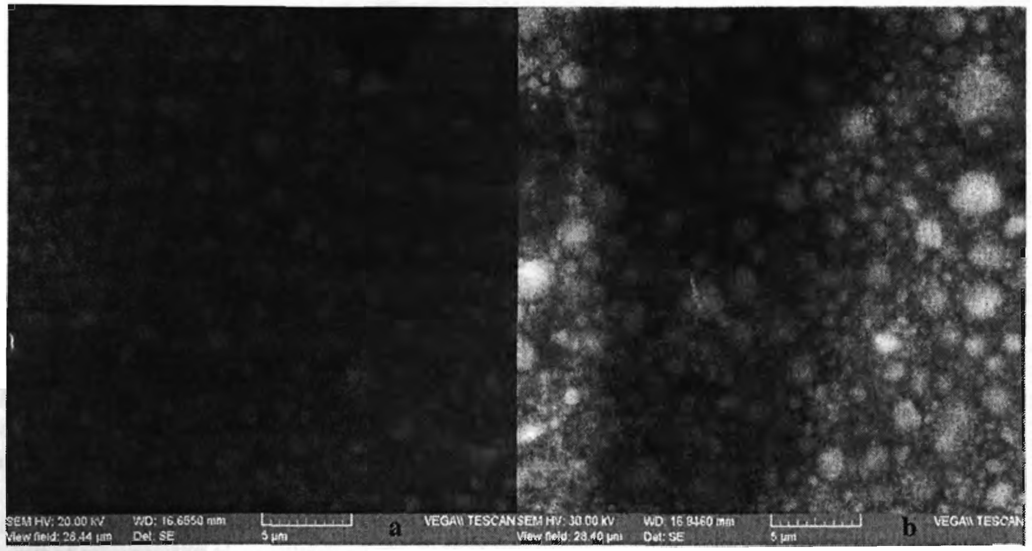


**Fig. 5.** Microstructura compozitelor Filtek Z250 (a) şi Filtek Supreme XT (b)

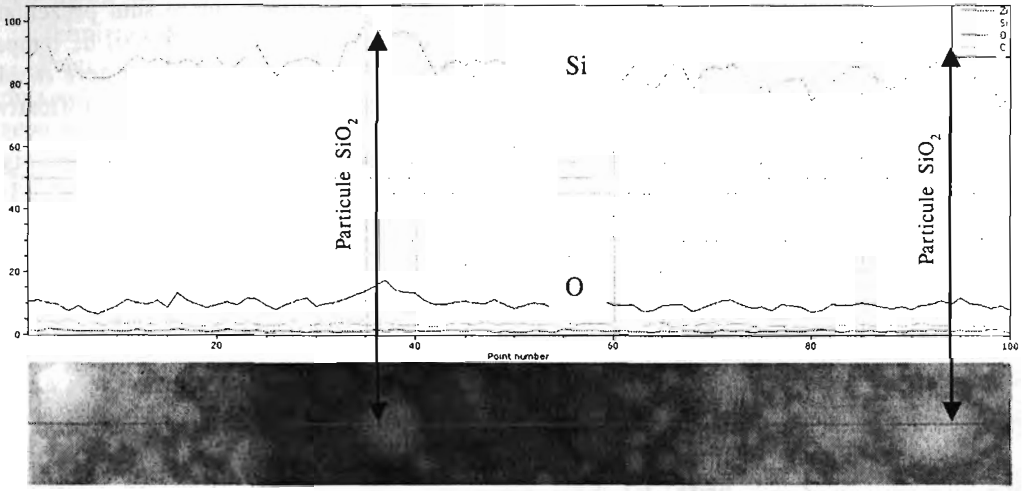


**Fig. 6.** Identificarea particulelor de silice

între 10 şi 70 de ani. Valorile medii obţinute au fost 16,96·10$^{-6}$ K$^{-1}$ pentru smalţ, 10,59·10$^{-6}$ K$^{-1}$ pentru dentină, 11,9·10$^{-6}$ K$^{-1}$ pentru coroană şi 9,44·10$^{-6}$ K$^{-1}$ pentru rădăcină (23). Se constată deci o bună compatibilitate cu Filtek Z250, însă în cazul Filtek Supreme XT dilatarea este uşor mai accentuată.

Microstructura probelor analizate (fig. 5) relevă dimensiuni ale particulelor de silice între 0,5 µm şi 1,5 µm pentru Filtek Z250 şi clusteri de dimensiuni similare pentru Filtek Supreme XT, însă în ultimul caz domină cei de dimensiuni mai mari. Identificarea particulelor a fost realizată prin analiza chimică pe secţiuni de 1 mm şi observarea variaţiei de concentraţie pentru fiecare element chimic prezent (fig. 6). Notăm totuşi că a au putut fi atinse rezoluţii nanometrice, pentru a fi identificate particule de această mărime, fiind necesară o metalizare suplimentară a suprafeţei probelor.

Din punct de vedere chimic, compoziţia

TABELUL II

**Compoziţia chimică a compozitelor restaurative Filtek Z250 şi Filtek Supreme XT**

| | Filtek Z250 | | | Filtek Supreme XT | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Procente masice | Procente volumice | Eroare (%) | Procente masice | Procente volumice | Eroare (%) |
| Oxigen | 54,43 | 66,18 | 7,04 | 57,19 | 66,87 | 8,64 |
| Siliciu | 21,50 | 14,89 | 1,00 | 21,03 | 14,50 | 0,99 |
| Zirconiu | 14,27 | 3,04 | 0,86 | 11,78 | 2,50 | 0,72 |
| Carbon | 9,81 | 15,89 | 1,49 | 10,00 | 16,12 | 1,50 |

măsurată experimental a celor două compozite este redată în tabelul II. Se constată că nu există diferenţe semnificative (mai mari decât erorile de măsură) decât în cazul zirconiului, fapt ce indică un dozaj mai mic al particulelor de oxid de zirconiu în Filtek Supreme XT.

## CONCLUZII

Rezultatele noastre arată valori uşor mai mici pentru constantele termice ale Filtek Supreme XT, în raport cu Filtek Z250. În comparaţie cu valorile pentru ţesuturile dentare, se constată că ambele compozite testate au conductivitatea şi difuzivitatea termică foarte apropiate de valorile pentru smalţ. Comparând cu valorile pentru dentină, conductivitatea compozitelor este de circa 2 ori mai mare, iar difuzivitatea termică de 3 ori mai mare. Totuşi, comparându-se efuzivităţile, valorile obţinute sunt în bun acord cu cele ale ţesuturilor dentare, indicând o bună compatibilitate.

Referitor la coeficienţii de dilatare termică, se constată o bună compatibilitate a valorilor pentru ţesuturile dentare cu Filtek Z250, însă în cazul Filtek Supreme XT dilatarea este uşor mai ridicată.

Microstructura probelor analizate relevă dimensiuni ale particulelor de silice între 0,5 µm şi 1,5 µm pentru Filtek Z250 şi clusteri de dimensiuni similare pentru Filtek Supreme XT, însă în ultimul caz domină cei de dimensiuni mai mari. Din punct de vedere chimic, se constată că nu există diferenţe semnificative (mai mari decât erorile de măsurare) între cele două, decât în cazul zirconiului, fapt ce indică un dozaj mai mic al particulelor de oxid de zirconiu în Filtek Supreme XT.

## MULŢUMIRI

Autorii mulţumesc 3M ESPE România pentru furnizarea gratuită, în scopuri ştiinţifice, a materialelor studiate.

## BIBLIOGRAFIE

1. Silikas N, Kavvadia K, Eliades G. Surface characterization of modern resin composites: a multitechnique approach. *Am J Dent* 2005; 18: 95-100.
2. Zhang Y, Lim CT, Ramakrishna S, Huang ZM. Recent development of polymer nanofibers for biomedical and biotechnological applications. *J Mater Sci Mater Med* 2005; 16: 933-946.
3. Mitra SB, Wu D, Holmes BN. An application of nanotechnology in advanced dental materials. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 1382-1390.
4. Bowen RL. Dental filling material comprising vinyl-silane treated fused silica and a binder consisting of the reaction product of bisphenol and glycidyl methacrylate. *U.S. Pa.* 3,066,112. 1962.
5. Bowen RL. Properties of a silica-reinforced polymer for dental restoration. *J Am Dent Assoc* 1963; 66: 57-64.

6. Antonucci JM, Stansbury JW. Molecular designed dental polymer. In: Arshady R editor. *Desk Reference of Functional Polymers: Synthesis and Application*. American Chemical Society Publication, 1997, 719-738.
7. Reed BB, Choi K, Dickens SH, Stansbury JW. Effect of resin composition of kinetics of dimethacrylate photopolymerization. *Polym Prepr* 1997; 38 (2): 108-109.
8. *** 3M Dental Products Laboratory, *Filtek Z250 Technical Product Profile*; U.S.A. 1998
9. Leinfelder KF, Sluder TB, Santos JFF, Wall JT. Five-year clinical evaluation of anterior and posterior restorations of composite resin. *Oper Dent* 1980; 12: 52-78.
10. Lacy AM. A critical look at posterior composite restorations. *J Am Dent Assoc* 1987; 114: 357-362.
11. Jordan RE, Suzuki M. Posterior composite restorations. *J Am Dent Assoc* 1991; 122: 31-37.
12. O'Brien WJ. *Dental materials and their selection*. 3rd ed. Quintessence Publishing Co Inc., 2002.
13. Corbin SB, Kohn WG. The benefits and risks of dental amalgam. *J Am Dent Assoc* 1994; 125: 381-388.
14. Berry TG, Nicholson J, Troendle K. Almost two centuries with amalgam, where are we today? *J Am Dent Assoc* 1994; 125: 392-399.
15. Kusy RP, Leinfelder KF. Pattern of wear in posterior composite restorations. *J Dent Res* 1977; 56 (5): 544-1544.
16. Abell AK, Leinfelder KF, Turner DT. Microscopic observations of the wear of a tooth restorative composite in vivo. *J Biomed Mat Res* 1983; 17 (3): 501-507.
17. Grave AMH, Chandler HD, Wolfaardt JF. Denture base acrylic reinforced with high modulus fibre. *Dent Mater* 1985; 1: 185-187.
18. Goldberg AJ, Burstone CJ. The use of continuous fiber reinforcement in dentistry. *Dent Mater* 1992; 8: 197-202.
19. Giordano R. Fiber reinforced composite resin systems. *Gen Dent* 2000; 48 (3): 244-249.
20. Behr M. Comparison of three types of fiber-reinforced composite molar crowns on their fracture resistance and marginal adaptation. *J Dent* 2001; 29 (3): 187-196.
21. *** 3M Dental Products Laboratory, *Filtek Supreme XT: Technical Product Profile*; U.S.A. 2005.
22. Brown WS, Dewey WA, Jacobs HR. Thermal properties of teeth. *J Dent Res* 1970; 49 (4): 751.
23. Xu HC, Liu WY, Wang T. Measurement of thermal expansion coefficient of human teeth, *Aust Dent J* 1989; 34 (6): 530-535.

## NOUTĂŢI

### ARTERIOPATIA OBLITERANTĂ ATEROSCLEROTICĂ SE ASOCIAZĂ CU CREŞTEREA RISCULUI DE OSTEOPOROZĂ ŞI FRACTURĂ DE ŞOLD LA BĂRBAŢII VÂRSTNICI

Arteriopatia obliterantă a membrelor inferioare (AOMI) şi osteoporoza sunt boli cronice, ale căror prevalenţă creşte în funcţie de vârstă şi disfuncţiile metabolice asociate. S-a efectuat un studiu de cohortă prospectiv care a implicat 6 centre din S.U.A., fiind urmăriţi 5781 bărbaţi, cu vârsta de peste 65 de ani. Arteriopatia obliterantă a fost definită în prezenţa unui indice gleznă-braţ < 0,9. Evoluţia osteoporozei a fost urmărită prin osteodensitometrii seriate pe o perioadă de 4,6 ani şi prezenţa fracturilor a fost obiectivată prin radiografii standard. La începutul studiului, prevalenţa AOMI a fost de 6,2%, iar ulterior, rata medie anuală de demineralizare, măsurată la nivelul şoldului, a fost de - 0,66% la bărbaţii cu AOMI şi de - 0,34% la cei fără boală arterială ($p < 0,001$). Procentul pacienţilor cu fractură de şold a fost de 12% în grupul cu AOMI faţă de 7,9% în grupul fără AOMI. Studii ulterioare vor preciza mecanismele fiziopatologice ce explică această asociere (Collins TC, Ewing SK et al. Peripheral arterial disease is associated with higher rates of hip bone loss and increased fracture risk in older men. *Circulation* 2009; 119: 2305-2312).

*Corina Dima-Cozma*

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

**MEDICINĂ DENTARĂ**

**ARTICOLE ORIGINALE**

# RESEARCH ON SERUM AND SALIVA CONCENTRATION OF SOME BIVALENT CATIONS IN PATIENT WITH SUPPURATIONS OF THE ORO-MAXILLO-FACIAL AREA

**Elena Luca[1], Florina Crivoi[2], Cristina Galeş[3], Eugenia Popescu[4], Diana Ciubotariu[5], M. Nechifor[5]**
University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" Iaşi
School of Dental Medicine
1. Department of Protetics
2. Department of Biophysics
3. Department of Histology
4. Clinic of Maxillo-Facial Surgery
5. Department of Pharmacology

RESEARCH ON SERUM AND SALIVA CONCENTRATION OF SOME BIVALENT CATIONS IN PATIENT WITH SUPPURATIONS OF THE ORO-MAXILLO-FACIAL AREA (Abstract): Bivalent cations, such as calcium, magnesium, zinc, copper and manganese play important roles in some physiological and pathological processes on the human body. Aim: To determine possible modifications in serum and saliva concentration of total-$Ca^{2+}$, total-$Mg^{2+}$, $Zn^{2+}$ and $Cu^{2+}$ in patients with suppurative infections of the oro-maxillo-facial area and eventually their significance for the mentioned pathology. **Material and method**: Study included 47 patients with suppurative infections of the oro-maxillo-facial area, hospitalised during 2006-2008 in the oro-maxillo-facial clinic of "Sfântul Spiridon" Hospital Iaşi and 43 healthy control volunteers. **Results**: Results revealed decreased serum $Zn^{2+}$ ($0,94 \pm 0.21$ vs. $1.39 \pm 0.14$mg/L, $p < 0.01$), decreased serum $Zn^{2+}/Cu^{2+}$ ratio and increased serum and saliva total-$Mg^{2+}$ concentration ($27.34 \pm 2.61$mg/mL in patients vs. $23.83 \pm 1.61$mg/L in healthy controls- serum, $p < 0.05$ and $3.79 \pm 0.41$ mg/mL in patients vs. $3.21 \pm 0.40$mg/mL in healthy controls - saliva, $p < 0.05$) in patients with suppurative infections of the oro-maxillo-facial area vs. healthy controls. There were no statistically significant differences in total-$Ca^{2+}$ concentrations in saliva and serum. Our data are in agreement with medical literature revealing zinc deficiency as a predisposition factor to infection. **Conclusion**: We consider that a significant increase in total-$Mg^{2+}$ saliva concentration, as well as a decrease in $Zn^{2+}/Cu^{2+}$ serum ratio could be considered a marker for predisposition to oro-maxillar suppurations. **Key words**: CALCIUM, ZINC, MAGNESIUM, ORAL SUPPURATIONS, SALIVA

Bivalent cations, such as calcium, magnesium, zinc, copper and manganese play important roles in some physiological and pathological processes on the human body, as they modulate the activity of numerous enzymatic system and influence cell functioning in complex ways. Misbalances in the ionic concentrations of these cations (either intra- and extra-cellular) deeply influence normal functioning of the human body (1,2).

Bivalent cations are found in all the tissues of the oral cavity and dento-maxillary apparatus, determining important roles at this level (3,4,5).

Saliva formation is one of the many processes in the human body which requires proper balance of some of the mentioned trace elements. For example, salivary excretion is critically dependent on calcium ions (6). Zinc is found in secretor granules in the salivary gland. Zinc deficiency is accompanied by low salivary gland secretion and taste disturbances (7).

We aimed to determine possible modifications in serum and saliva concentration of $Ca^{2+}$, $Mg^{2+}$, $Zn^{2+}$ and $Cu^{2+}$ in patients with suppurative infections of the oro-maxillo-facial area and eventually their significance for the mentioned pathology.

## MATERIAL AND METHOD

The studied group consisted in adult (minimum age 18) patients hospitalised in the oro-maxillo-facial clinic of "Sfântul Spiridon" Hospital Iaşi, diagnosed with suppurative infections of the oro-maxillo-facial area and hospitalised between 2006 and 2008. Diagnosis was evidenced on clinical and radiologic criteria.

Patients exclusion criteria were: pregnancy and breastfeeding, neoplasm or collagenosis, liver cirrhosis, renal insufficiency, malabsorption syndrome, diarrhoea, patients treated by diuretics and cardiac glycosides, patients that reported intake of medication containing cations or dietary supplements within one month prior to the study.

A total number of 76 adult patients presented for treatment in the mentioned clinic were diagnosed with suppurative infections of the oro-maxillo-facial area. Three of them were considered un-cooperative and therefore unable to recruitment and one of them was un-willing to take part into the study. From the remaining 72 patients, 25 were excluded as they exhibited at least one of the above-mentioned exclusion criteria.

43 adult healthy volunteers, with same age and gender distribution, were considered as control group. Demographic characteristics of the studied groups are shown in figures 1 and 2.

Blood and saliva samples were collected before any therapeutic intervention. Blood samples were collected in biochemistry test-tubes with clotting accelerator and centrifuges for 10 minutes at 1000 rotations per minute.

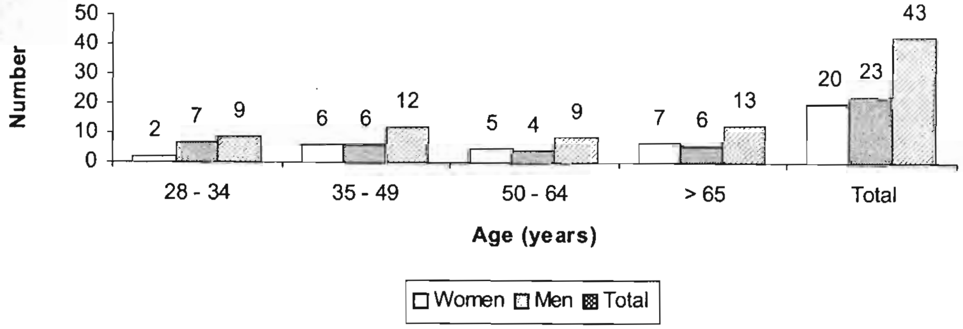


**Fig. 1.** Demographic characteristics of the control groups

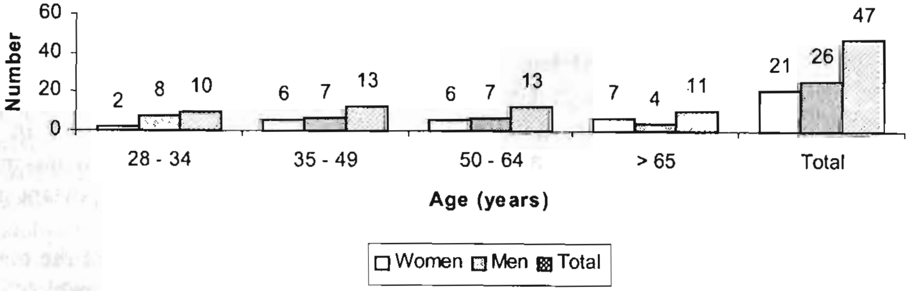


**Fig. 2.** Demographic characteristics of the patients groups

Serum was separated and kept at -20°C in simple test-tubes until determination.

Saliva samples were collected by asking the volunteer to chew a cotton pad in the form of a cylinder for 5 minutes. The pad was then introduced in a tube and centrifuged. The supernatant was separated and kept at -20°C in simple test-tubes until determination.

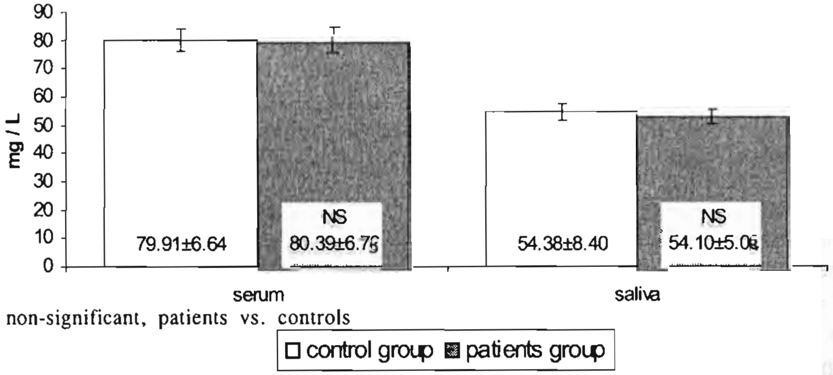
Serum and salivary concentration of the studied cations was performed by atomic absorption spectrophotometry. We have also assessed for serum $Ca^{2+}/Mg^{2+}$ concentrations ratio and serum $Zn^{2+}$ / $Cu^{2+}$ concentrations ratio, as there is important antagonism between the absorption and some roles of these trace elements and there are reports that serum $Zn^{2+}$ / $Cu^{2+}$ ratio may be more revealing than each of these concentrations taken separately (8).

Data were statistically interpreted with ANOVA.

All volunteers, either patients or healthy controls, have given their informed written consent upon recruiting for the study. Good clinical practice regulations, regulations regarding clinical studies ethics were respected and the approval of University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi and of "Sfântul Spiridon" Hospital Iaşi ethical committees were obtained.

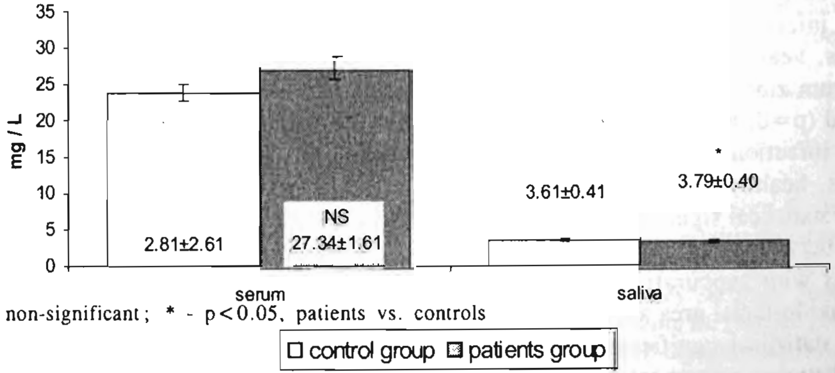
## RESULTS

Calcium serum and saliva concentration are shown in figure 3, magnesium serum and saliva concentration are shown in figure 4, zinc serum and saliva concentration are shown in figure 5, copper serum and



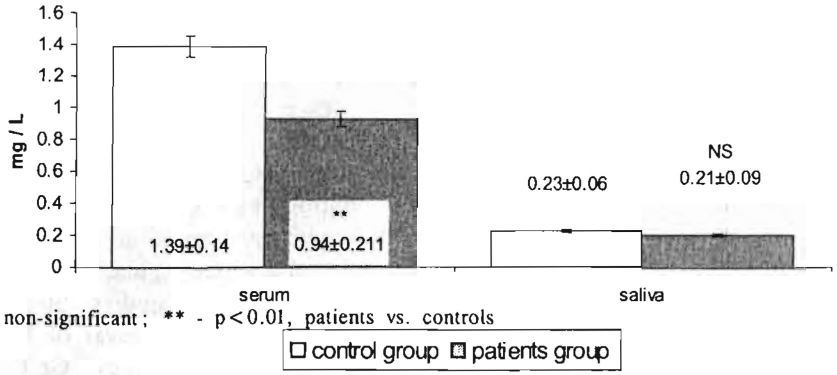
NS – non-significant, patients vs. controls

**Fig. 3.** Calcium concentration in serum and saliva – patients group vs. controls.



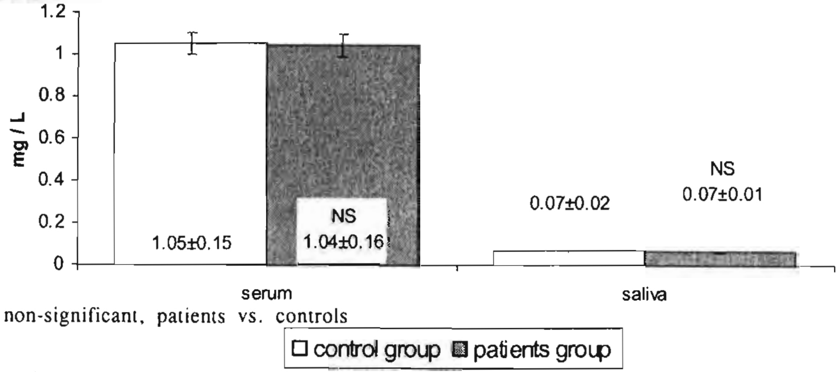
NS – non-significant; * – $p<0.05$, patients vs. controls

**Fig. 4.** Magnesium concentration in serum and saliva – patients group vs. controls



NS - non-significant; ** - p<0.01, patients vs. controls

**Fig. 5.** Zinc concentration in serum and saliva - patients group vs. controls (** - p<0.01 vs. control group)



NS - non-significant, patients vs. controls

**Fig. 6.** Copper concentration in serum and saliva - patients group vs. controls

saliva concentration are shown in figure 6.

Serum magnesium concentration was found increased ($p<0.05$) in patients with suppurative infections of the oro-maxillo-facial area vs. healthy controls.

Serum magnesium concentration was found increased ($p<0.01$) in patients with suppurative infections of the oro-maxillo-facial area vs. healthy controls.

Serum zinc concentration was found decreased ($p=0.0084$) in patients with suppurative infections of the oro-maxillo-facial area vs. healthy controls.

No statistical significant differences were found between zinc saliva concentration in patients with suppurative infections of the oro-maxillo-facial area and healthy controls.

No statistical significant differences were found between copper serum and saliva concentration in patients with suppurative infections of the oro-maxillo-facial area and healthy controls.

Serum zinc / copper concentration ratio was found decreased ($1.06 \pm 0.21$ vs. $1.31 \pm 0.18$) in patients with suppurative infections of the oro-maxillo-facial area vs. healthy controls.

## DISCUSSIONS AND CONCLUSIONS

Bivalent cations play important roles at the oral cavity and teeth level, as well as in the functioning of salivary glands (9).

There are different clinical and experimental data showing that both serum and salivary concentrations of main bivalent cations differ in patients with pathology of the oro-maxillo-facial area (5,10,11). The tissues of the oral cavity present the particularity of always being in contact with blood, saliva, as well as ingested food. Therefore, it results the possibility that different pathology of the oral cavity area development and evolution are influenced by blood and saliva cationic composition.

Our study shows that in case of bacterial suppurations of the oro-maxillo-facial area, before any medical or surgical treatment, a significant increase of saliva total magnesium concentration, as well as a decrease of zinc serum and zinc/copper serum ratio is found. Increase in total-$Mg^{2+}$ concentration is independent of the localisation of the suppuration, as well as on gender or age of the patients. Total-calcium concentrations were not significantly different in patient group versus normal controls.

The found results are concordant with some previous data of ours (5,11).

It is possible that an increase in t-$Mg^{2+}$ / t-$Ca^{2+}$ concentrations ratio in saliva to favour the development of bacteria. Fonseca et al., 2006 (12) showed that Mg-dependent ATPase is involved in the development of some microorganisms capable of invading the salivary glands. We consider that increased the ratio between t-$Mg^{2+}$ / t-$Ca^{2+}$ can be a marker for predisposition to bacterial suppurations of oro-maxillo-facial area.

## REFERENCES

1. Rude RK. Magnesium deficiency : a cause of heterogeneous disease in humans. *J Bone Miner Res* 1998 ; 13 : 749-758.
2. Harris HH, Vogt S, Eastgate H, Lay PA. A link between copper and dental caries in human teeth identified by X-ray fluorescence elemental mapping. *J Biol Inorg Chem* 2008 ; 13 : 303-306.
3. Wallach S. Effects of magnesium on skeletal metabolism. *Magnes Trace Elem* 1990 ; 9 : 1-14.
4. Sakagami H, Yamazaki T, Onuki H et al. Rapid changes in amino acid and polyamine metabolism during copper-induced cell death of human gingival fibroblast. *In Vivo* 2007 ; 21 : 835-834.
5. Nechifor M. Normal and pathological involvement of bivalent cations in oro-maxilo-facial area. In : Silagghi-Dumitrescu I, Gârban Y, Drăgan P editors, *Metal Elements in Environment, Medicine and Biology*. Timişoara : Ed. Eurobit, 2008 ; 28-34
6. Liu X, Cheng KT, Bandyopadhyay BCet al. Attenuation of store-operated $Ca^{2+}$ current impairs salivary gland fluid secretion in TRPC1(-/-) mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 17542-17547.
7. Goto T, Shirakawa H, Furukawa Y, Komai M. Decreased expression of carbonic anhydrase isozyme II, rather than of isozyme VI, in submandibular glands in long-term zinc-deficient rats. *Br J Nutr* 2008 ; 99 : 248-253.
8. Ilbäck NG, Frisk P, Tallkvist J et al. Gastrointestinal uptake of trace elements are changed during the course of a common human viral (Coxsackievirus B3) infection in mice. *J Trace Elem Med Biol* 2008 ; 22 : 120-130.
9. Okazaki M. Tooth and magnesium. In : Nishizawa Y, Mori H, Durlach J editors. *New Perspectives in Magnesium Research*. London : Springer 2007, 359-368.
10. Shpitzer T, Bahar G, Feinmesser R, Nagler RM. A comprehensive salivary analysis for oral cancer diagnosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007 ; 133 : 613-617.
11. Nechifor M, Grădinaru I, Popescu E, Gogălniceanu D, Mândreci I, Nechifor C. Variations of plasmatic and salivary concentrations of different bivalent cations in oro-maxillo-facial area bacterial infections. In : Alpoim MC, Vasconcellos P, Santos MA, Armando JC, Jose AC, Philippe C editors. *Metal Ions in Biology and Medicine*. vol 9. Paris : John Libbey Eurotext, 2006, 556-560.
12. Fonseca FV, Fonseca de Souza AL, Mariano AC, Entringer PF, Gondim KC, Meyer-Fernandes JR. Trypanosoma rangeli : characterization of a Mg-dependent ecto ATP-diphosphohydrolase activity. *Exp Parasitol* 2006 ; 112 : 76-84.

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009- vol. 113, nr. 3*

*MEDICINĂ DENTARĂ*

**ARTICOLE ORIGINALE**

# APORTUL EXPLORĂRILOR IMAGISTICE CT ÎN DIAGNOSTICUL BOLII PARODONTALE

**Silvia Teslaru, Silvia Mârţu**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina de Parodontologie

THE CONTRIBUTION OF CT IMAGISTIC EXPLORATIONS IN THE DIAGNOSIS OF THE PERIODONTAL DISEASE (Abstract): Generally, the routine clinical and radiographic examination in periodontology are nor enough for establishing a global and individual diagnosis that allow to establish the exact location of alveolar bone loss, their type (vertical or horizontal) as well as the presence of furcation involvement. In the six clinical cases explored with the dental CT it was possible to appreciate the alveolar bone quality (in Hounsfield units), the tridimensional morphology of intrabony defects, the number of vertical bone walls, as well as the architecture of the furcation defects. This dental CT examination is very close to the results obtained during periodontal surgery. However, this fact has permitted for four patients, from the beginning and not intraoperatively, the choice of the regenerative therapeutic procedure in the case of eight intrabony lesions as well as the extraction of three molars with Class II furcations associated with deep periodontal pockets. For the last two patients there were not obtained with the CT exam any more data. **Conclusion**: The CT exam that uses the Dental CT program allows the dental practitioner to obtain important data in cases with complexes infrabony pockets. **Key words**: PERIODONTAL DISEASE, IMAGISTIC EXPLORATION, DENTAL CT

În ultimele 3 decenii, dezvoltarea vertiginoasă a imagisticii medicale a deschis calea utilizării în explorarea patologiei orale şi maxilo-faciale, a 4 metode imagistice: radiologia convenţională, computer-tomografia (CT), imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) şi ecografia. În parodontologie, de o reală utilitate sunt primele trei metode enunţate. Examenul de bază rămâne cel clinic, ce orientează asupra diagnosticului individual, pe dinte, cât şi global; explorările imagistice aduc precizări asupra parodonţiului profund.

## MATERIAL ŞI METODĂ

S-au luat în studiu 6 pacienţi; în urma examenului clinic la 4 din pacienţi diagnosticul a fost de parodontite rapid progresive, localizate, iar celelalte 2 cazuri au prezentat parodontite marginale cronice, stadiul moderat şi sever. Cazurile au fost explorate paraclinic prin examen ortopantomografic, radiografii retrodentoalveolare pentru zonele de interes şi computertomograf la care interpretarea achiziţiilor s-a făcut prin programul Dental CT; secţiunile au fost realizate din mm în mm şi au permis măsurarea defectelor pe secţiuni succesive.

S-au comparat datele obţinute pentru a stabili măsura în care ele pot preciza un diagnostic corect, pe dinte, în ceea ce priveşte morfologia defectelor parodontale infraosoase (numărul pereţilor osoşi verticali, profunzimea şi lărgimea defectului), calitatea osului, morfologia leziunilor interradiculare.

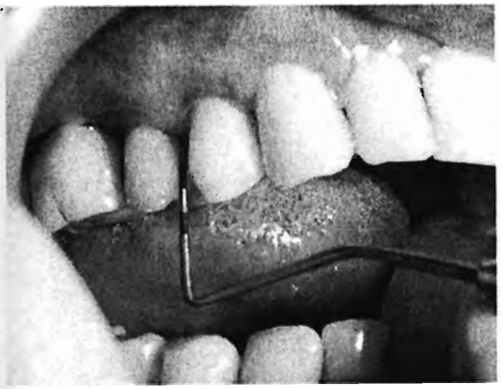


**Fig. 1.** Pacient E.V. Sondaj parodontal 15

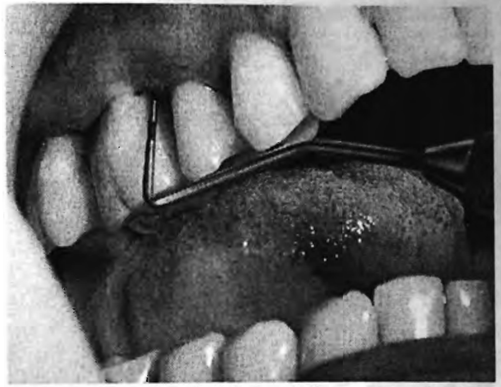


**Fig. 2.** Pacient E.V. Sondaj parodontal 16

## REZULTATE

Vom exemplifica imagistic prin 2 cazuri.

Primul caz este al unui pacient de 39 de ani, diagnosticat cu parodontita agresiva, rapid progresiva. Sondajul parodontal la nivelul 15,16 pune în evidenţă pungi parodontale de 3 mm, respectiv 6 mm (fig. 1, 2).

Ortopantomografia iniţială evidenţiază alveolize verticale la nivelul 16-15, 36-35 şi alveolize orizontale generalizate, de diferite grade (fig. 3). Zona 23-25 şi zona frontală mandibulară au imagine neclară. Radiografiile retrodentoalveolare evidenţiază liză osoasă orizontală la nivelul 17-16, 25-26-27 şi liză osoasă verticală la nivelul15-16 (fig 4, 5). Relaţiile despre afectarea septului interradicular la 16 sunt insuficiente,

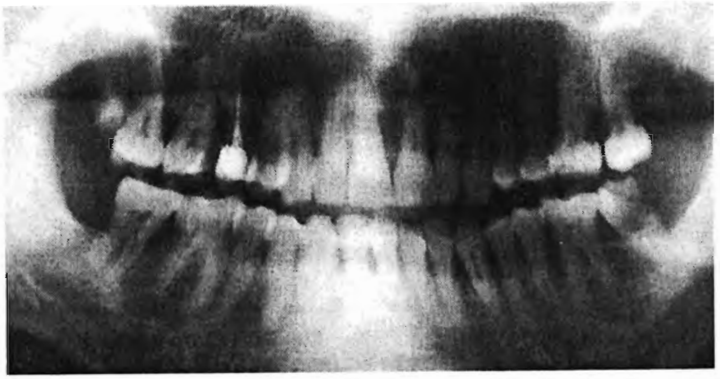


**Fig. 3.** Pacient E.V. Ortopantomografie iniţială

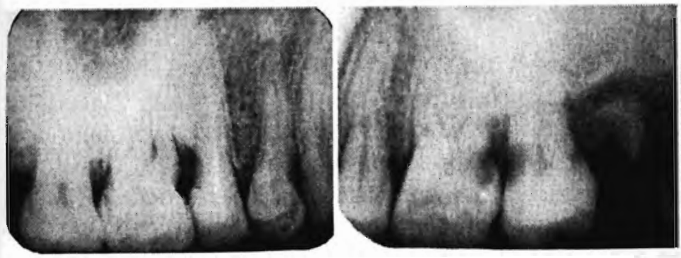


**Fig. 4.** Pacient E.V. Radiografie retrodentoalveolara 14-17.

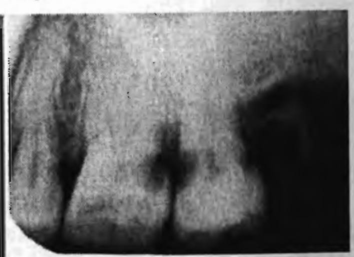


**Fig. 5.** Pacient E.V. Radiografie retrodentoalveolara 26-27.

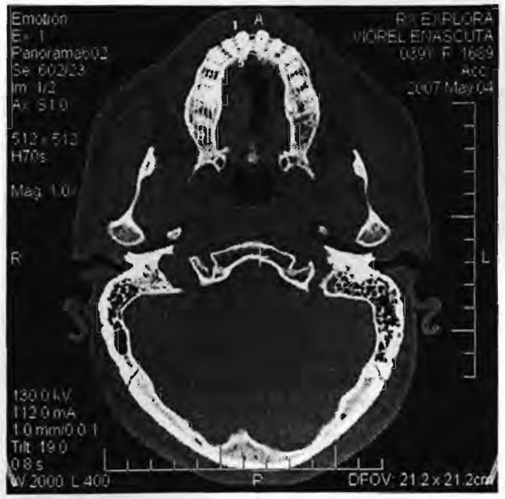

Emotion
Ex 1
Panorama602
Se 602/23
Im 1/2
Ax S1.0
512 x 512
H70s
Mag 1.0x
RX EXPLORA
VIOREL ENASCUTA
039Y F 1689
Acc
2007 May 04
A
R
L
P
130.0 kV
112.0 mA
1.0 mm/0.0:1
Tilt 19.0
0.8 s
W 2000 L 400
DFOV 21.2 x 21.2cm

**Fig. 6.** Pacient E.V. Aspect CT

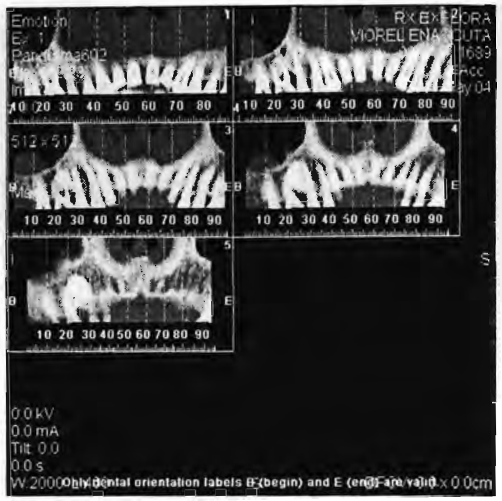

RX EXPLORA
VIOREL ENASCUTA
10 20 30 40 50 60 70 80 90
0.0 kV
0.0 mA
Tilt 0.0
0.0 s
Only dental orientation labels B (begin) and E (end) are valid

**Fig. 7.** Pacient E.V. Reconstrucţii panoramice, maxilarul superior

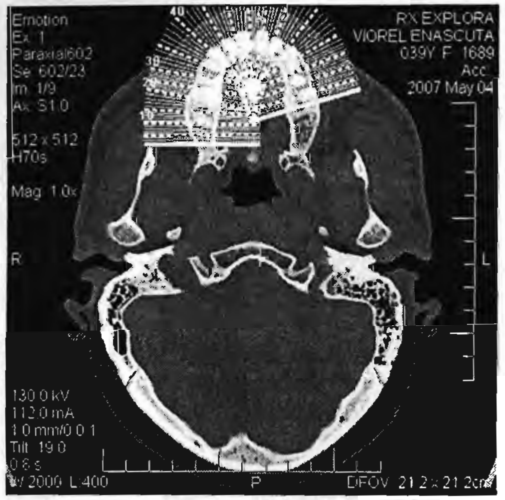

Emotion
Ex 1
Paraxial602
Se 602/23
Im 1/9
Ax S1.0
512 x 512
H70s
Mag 1.0x
RX EXPLORA
VIOREL ENASCUTA
039Y F 1689
Acc
2007 May 04
R
L
P
130.0 kV
112.0 mA
1.0 mm/0.0:1
Tilt 19.0
0.8 s
W 2000 L 400
DFOV 21.2 x 21.2cm

**Fig. 8.** Pacient E.V. Axe pentru secţiuni paraxiale maxilar superior

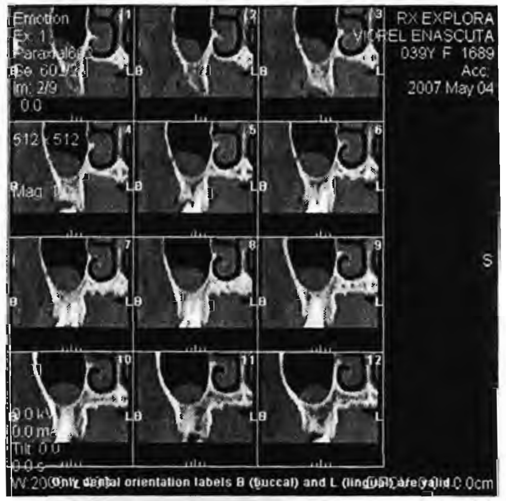

RX EXPLORA
VIOREL ENASCUTA
039Y F 1689
Acc
2007 May 04
L
B
S
Only dental orientation labels B (buccal) and L (lingual) are valid

**Fig. 9.** Pacient E.V. Secţiuni paraxiale 17-16

datorită suprapunerii rădăcinii palatinale peste septul interradicular vestibular.

Reconstrucţiile 2 D (panoramice) la nivelul sextanţilor 1 şi 2 arată alveoliză verticală la 15-16 mult mai bine evidenţiată decât în ortopantomografie (morfologia leziunii în sens vestibulo-oral, secţiunile fiind milimetrice, cât şi mezio-distal, fiind superioară prin datele pe care le oferă despre leziunea interradiculară de la nivelul dintelui 16) (fig 6, 7).

Secţiunile paraxiale (oblic-transversale) arată morfologia leziunilor infraosoase de la nivelul 16, 15; ele permit măsurarea defectelor infraosoase în sens vestibulo-oral la diferite niveluri (fig 8, 9, 10, 11).

Evidenţierea intraoperatorie a leziunilor parodontale infraosoase de la nivelul 15, 16 permite observarea defectului infraosos, cu doi pereţi osoşi verticali, vestibular şi palatinal între 16 şi 15, de 7 mm adâncime şi alveoliză în sens orizontal de 3mm şi în sens vertical de 4mm la nivelul furcaţiei la 16, pe faţa vestibulară (fig 12, 13). Aspectul intraoperator demonstrează insuficienţa examenelor radiografice clasice - ortopantomografia şi radiografiile retrodentoalveolare şi ne orientează spre Dental CT, deoarece datele furnizate de el sunt net superioare, fiind cel mai aproape de aspectul clinic intraoperator (1).

Al doilea caz clinic pe care îl ilustrăm imagistic este al unui pacient de 51 de ani, diagnosticat cu parodontită marginală cronică. Reconstrucţiile 2D la nivel maxilar evidenţiază alveoliza ce afectează şi zona interradiculară a dintelui 16 (fig. 14, 15).

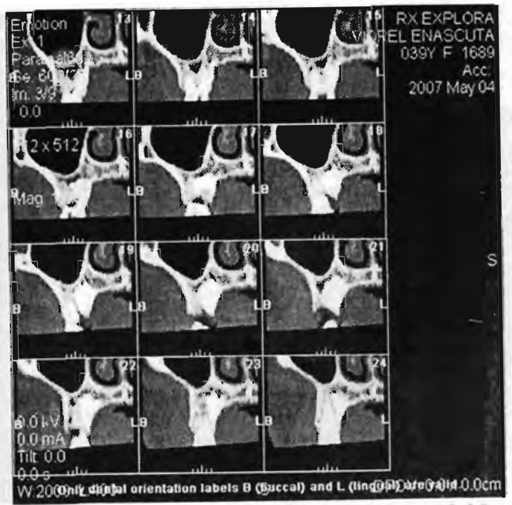

RX EXPLORA
EL ENASCUTA
039Y F 1689
Acc
2007 May 04
L
B
S
Only dental orientation labels B (buccal) and L (lingual) are valid

**Fig. 10.** Pacient EV. Secţiuni paraxiale 16-15

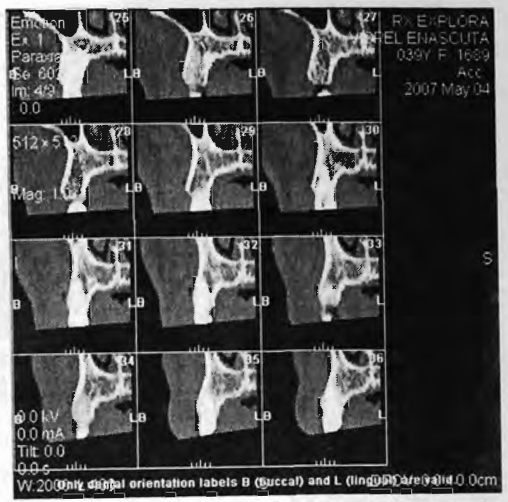

RX EXPLORA
EL ENASCUTA
039Y F 1689
Acc
2007 May 04
L
B
S
Only dental orientation labels B (buccal) and L (lingual) are valid

**Fig. 11.** Pacient E.V. Sectiuni paraxiale 15-13

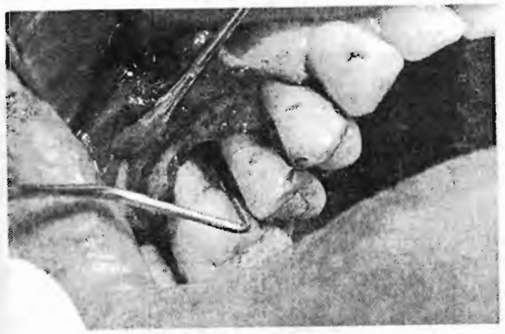


**Fig. 12.** Pacient E.V. Aspect intraoperator al defectului infraosos 16

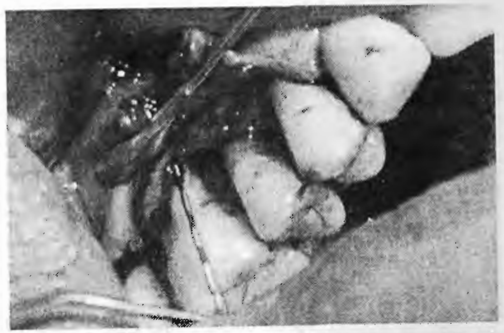


**Fig. 13.** Pacient E.V. Aspect intraoperator 15-16

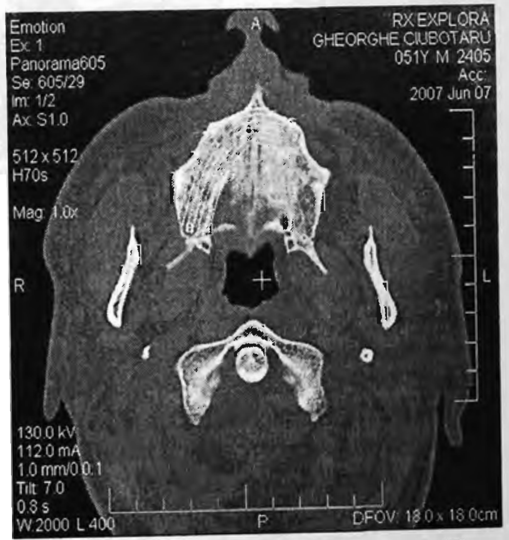

Emotion
Ex 1
Panorama605
Se 605/29
Im 1/2
Ax S1.0
512 x 512
H70s
Mag 1.0x
RX EXPLORA
GHEORGHE CIUBOTARU
051Y M 2405
Acc
2007 Jun 07
A
R
L
P
130.0 kV
112.0 mA
1.0 mm/0.0:1
Tilt 7.0
0.8 s
W 2000 L 400
DFOV 18.0 x 18.0cm

**Fig. 14.** Pacient C.G., 51 ani, aspect CT

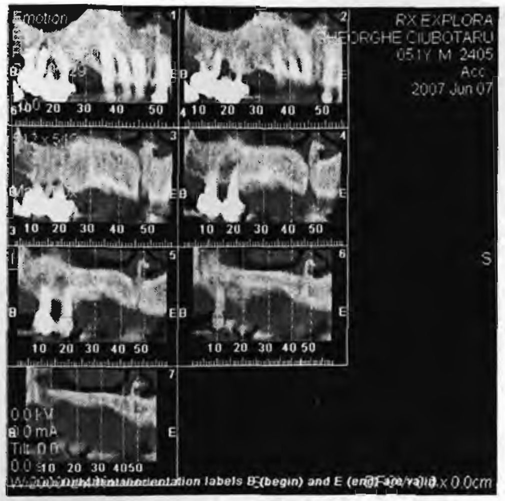


**Fig. 15.** Pacient C.G. Reconstrucţii panoramice maxilar superior

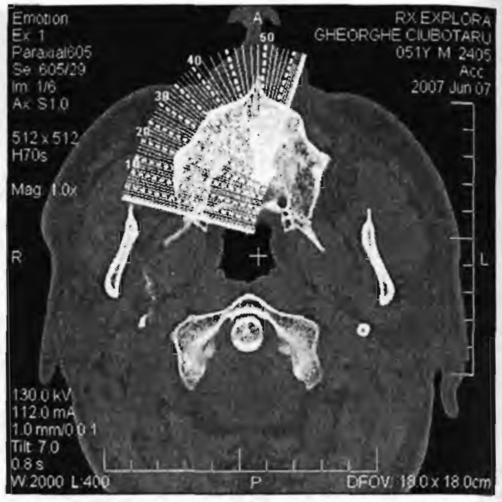


**Fig. 16.** Pacient C.G. Axele secţiunilor oblic transversale

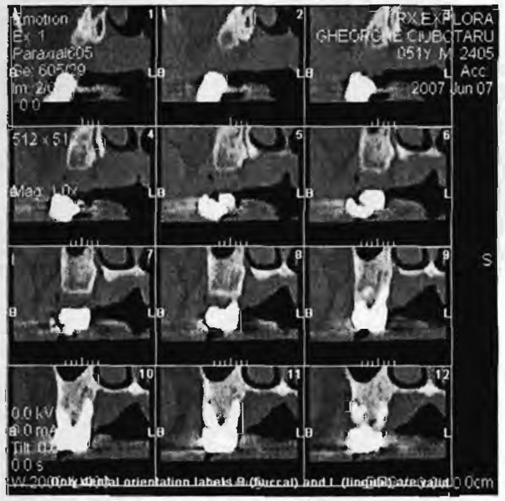


**Fig. 17.** Pacient C.G. Secţiuni oblic-transversale sextant 1

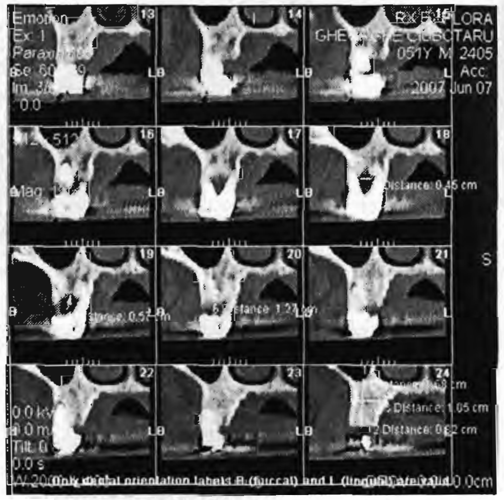


**Fig. 18.** Pacient C.G Secţiuni oblic-transversale sextant 2

In completare, pe secţiunile oblic-transversale, în sextanţii 1 şi 2 se evidenţiază alveoliza ce afectează şi zona interradiculară de la nivelul 16 (fig 16, 17, 18). Se poate realiza măsurarea defectului infraosos, inclusiv interradicular, cât şi a înălţimii crestei alveolare în vederea aplicării de implante dentare (2).

În două din cele şase cazuri luate în studiu, Dental CT nu a adus date suplimentare care să influenţeze decizia terapeutică. În celelelte patru cazuri, datele furnizate de acesta au influenţat decisiv orietarea unor situs-uri pentru regenerare (8 situs-uri) şi a altora (3 situs-uri) pentru extracţie (vezi dintele 16, pacient C.G.).

## DISCUŢII

Barthe şi Marshal consideră ortopantomografia ca un examen de orientare, depistare şi control, ea este un studiu global, obţinând pe un singur film tot sistemul dento-alveolar (3). Simplitatea sa, datorată poziţionării relativ uşoare, asociată cu execuţia rapidă, preţul şi iradierea scăzute o recomandă ca examen iniţial în parodontologie, deoarece permite evaluarea globală a nivelului osos proximal şi interradicular, a tipului de liză osoasă (orizontală sau verticală), a topografiei alveolizelor. Dezavantajele constau în faptul că:

- nu dă relaţii în legatură cu nivelul osului pe feţele vestibulare şi orale ale dinţilor - în cazul recesiunilor parodontale localizate sau generalizate.
- nu dă relaţii asupra morfologiei leziunilor infraosoase: numărul pereţilor osoşi verticali, extinderea leziunii infraosoase, morfologia defectului osos interradicular - vezi imagini pacient E.V.

Pentru zonele fluu din ortopantomografie, datorate suprapunerii unor formaţiuni anatomice (coloană cervicală) sau unor distorsiuni de poziţionare se indică realizarea de radiografii retrodentoalveolare sau bite-wing (interproximale). Este de preferat alegerea unui aparat cu con lung şi folosirea tehnicii planurilor paralele, care deşi aparent dificilă atât pentru pacient cât şi pentru operator, are avantaje numeroase: absenţa deformărilor dentare, lipsa proiecţiei structurilor vecine, vizualizarea perfectă a laminei dura şi a crestei alveolare, a defectelor septurilor osoase interdentare şi interradiculare. Limitele explorării rămân aceleaşi, deoarece ambele reprezintă o reflectare bidimensională a unei realităţi tridimensionale, deci una dintre dimensiunile spaţiului (adâncimea) este în mod inevitabil pierdută (4).

Computertomograful (CT) şi apoi computertomograful spiral (spiral CT) şi CT-ul tip multislice (MSCT) au revoluţionat tehnica de explorare prin secţiunile fine realizate în plan axial şi coronal, reconstrucţiile 2D şi 3D, prin timpul redus de obţinere a imaginilor, calitatea imaginilor osoase şi dentare şi mai ales precizia dimensiunilor şi a rapoartelor leziunilor traumatice, tumorale şi inflamatorii maxilo-faciale (5). Permite, de asemenea, explorarea minuţioasă a defectelor infraosoase: adâncimea lor, lărgimea, numărul pereţilor osoşi verticali, întinderea şi configuraţia spaţială a pungilor infraosoase serpiginoase, morfologia alveolizelor interradiculare. Metoda permite şi evaluarea calitativă a suportului osos, pe baza densităţilor Hounsfield (2,5).

## CONCLUZII

Astăzi, în parodontologie, numai examenul clinic şi ortopantomografic sau retrodentoalveolar nu oferă suficiente date care să permită luarea unei decizii terapeutice corecte, mai ales în cazul pungilor parodontale infraosoase, serpiginoase şi a leziunilor interradiculare combinate cu pungi infraosoase.

Examenul computertomografic prelucrat prin programul Dental CT aduce date valoroase în aceste cazuri, orientând spre o bună decizie terapeutică: regenerativă sau radicală, în funcţie de arhitectura spaţială a defectelor osoase, prognosticul leziunilor largi fiind mai rezervat decât al celor înguste şi adânci, cu mai mulţi pereţi osoşi verticali (6,7). Astfel, Dental CT devine un examen complementar valoros, rezervat cazurilor la care suspectăm o complexitate a leziunilor infraosoase care nu poate fi evaluată altfel.

## BIBLIOGRAFIE

1. Pradeep AR, Shetty SK, Garg G, Pai S. Clinical effectiveness of autologous platelet-rich plasma and peptide-enhanced bone graft in the treatment of intrabony defects. *J Periodontol* 2009; 80: 62-71.

2. Oliveira RCG, Leles CR, Normanha LM, Lindh C, Ribeiro-Rotta RF. Assesment of trabecular bone density at implant sites on Ct images. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008 ; 105 : 231-238.
3. Barthe M, Marchal MF. Les matériels panoramiques. *Actualités Odonto-Stomatologiques* 1993 ; 181 : 21-34.
4. Cavézian R, Pasquet G. *Imagerie dento-maxillaire. Approche radio-clinique*. Paris : Masson, 1995 : 82-97.
5. Lacan A. Scanner dentaire. In : *Implantologie-chirurgie parodontale*. Paris : EditionCdP, 1989, 26-30.
6. Mârţu S, Mocanu C. : *Parodontologie clinică*. Iaşi : Ed Apollonia, 2000 : 60-68, 112-114.
7. http : //www.osseonews.com

## NOUTĂŢI

### GLUCOZIDE CU STRUCTURĂ DE TIP CROMONĂ ŞI CROMANONĂ DIN *HYPERICUM SIKOKUMONTANUM* ŞI EFECTELE LOR ANTI-*HELICOBACTER PYLORI*

Speciile din genul *Hypericum* au fost şi sunt mult utilizate atât în medicina tradiţională, cât şi în medicina cultă. Naftodiantronele, floroglucinolii, flavonoidele, xantonele şi benzofenonele sunt principiile active răspunzatoare de cele mai multe din efectele terapeutice ale extractelor. *Hypericum sikokumontanum* creşte în regiunile montane (peste 1400 m) din insula Shikoku (Japonia). Din extractele metanolice obţinute din părţile aeriene ale plantei, Tanaka et al. au izolat 3 glucozide cu structura de tip cromonic (takanecromonele A-C) şi 2 glucozide cu structura de tip cromanonic (takanecromanone A şi B), alături de alţi 27 compuşi (cromone, xantone, derivaţi de cvercetol şi kemferol, acizi cafeoilchinici). Tanaka et al. au testat activitatea compuşilor izolaţi faţă de *Helicobacter pylori* (ATCC43504 si SS-1), precum şi faţă de linii celulare de cancer mamar MCF-7, de colon COLO205 şi faţă de celulele leucemice K-562. Doi derivaţi cromonici : 5,7 dihidroxi-3-metil-cromona şi 3-etil-5-metoxi-7-hidroxicromona, au dovedit activitate antimicrobiană faţă de *Helicobacter pylori* şi activitate citotoxică comparabilă cu a doxorubicinei faţă de toate liniile celulare tumorale investigate (Tanaka N, Kashiwada Y, Nakano T et al. Chromone and chromanone glucosides from *Hypericum sikokumontanum* and their anti-*Helicobacter pylori* activities. *Phytochemistry* 2009 ; 70 (1) : 141-146).

*Anca Miron*

### SAPONINE STEROLICE DIN RĂDĂCINILE DE *TRILLIUM ERECTUM* (BETH ROOT)

Genul *Trillium* (familia *Melanthiaceae*) cuprinde 40 – 50 specii perene răspândite în America de Nord şi Asia de Est. *Trillium erectum* creşte mai ales în regiunile de nord-est ale Americii. Rădăcinile plantei erau utilizate de triburile indiene pentru uşurarea travaliului şi reglarea ciclurilor menstruale. În prezent, extracte din rădăcini se folosesc în tratarea hemoragiilor uterine, precum şi a hemoragiilor de la nivelul căilor urinare şi pulmonare. Extractelor din rădăcini li se atribuie şi proprietăţi antiseptice, astringente, afrodisiace şi uterotonice. În schimb, nu se cunosc principiile active răspunzătoare de efectele menţionate mai sus. În vederea identificării compuşilor biologic activi din rădăcinile de *Trillium erectum*, acestea din urmă au fost extrase cu metanol. Prin purificarea extractului metanolic prin cromatografie de înaltă performanţă pe fază inversă au fost izolate 11 saponine sterolice, 2 ecdisone, 2 polipodine şi acid linoleic. Trei saponine sterolice (bethosidele A, B şi C) au fost izolate pentru prima oară din regnul vegetal. Structura compuşilor izolaţi a fost elucidată prin rezonanţă magnetică nucleară uni- şi bidimensională şi spectrometrie de masă (Hayes PY, Lehmann R, Penman K, Kitching W, De Voss JJ. Steroidal saponins from the roots of *Trillium erectum* (Beth root). *Phytochemistry* 2009 ; 70 (1) : 105-113).

*Anca Miron*

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009- vol. 113, nr. 3*

***FARMACIE*** **ARTICOLE ORIGINALE**

# ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF SOME *ARTEMISIA* SPECIES EXTRACT

**Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Bianca Ivănescu, A. Ionescu, M.I. Lazăr**
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Pharmacy
Department of Microbiology

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SOME *ARTEMISIA* SPECIES EXTRACT (Abstract): The antimicrobial activities of ethanol, methanol and hexane extracts from *Artemisia absinthium*, *Artemisia annua* and *Artemisia vulgaris* were studied. Plant extracts were tested against five Gram-positive bacteria, two Gram-negative bacteria and one fungal strain. The results indicated that *Artemisia annua* alcoholic extracts are more effective against tested microorganisms. However, all plants extracts have moderate or no activity against Gram-negative bacteria. The obtained results confirm the justification of extracts of *Artemisia* species use in traditional medicine as treatment for microbial infections. **Key words**: ANTIMICROBIAL ACTIVITY, *ARTEMISIA ABSINTHIUM, ARTEMISIA ANNUA, ARTEMISIA VULGARIS*

Wild or cultivated medicinal plants produce the different secondary metabolites that show antimicrobial activity which allows its to be in adequacy to the use in anti-infective therapy.

*Artemisia* species are often utilized for the treatment of various diseases. This genus is intensely studied due to the diversified biology and chemistry of its constituents, the frequent application in popular medicine and the rich source of plant material. Many species have been used since ancient times as folk remedies and credited with a long list of therapeutic actions, including antimalarial, antiviral, antitumor, antipyretic, anticoagulant, antihemorrhagic, antianginal, antioxidant, hepatoprotective, antiulcerogenic, antispasmodic and antiinflamatory (1,2).

Antimicrobial activity of some foreign *Artemisia* species was investigated and it showed promising results. Constituents responsible for antibacterial activity are in most cases monoterpenes, flavonoids and sesquiterpenes lactones. Antifungal substances from *Artemisia* species include flavonoids, polyacetylenes and sesquiterpenes (3, 4,5,6,7,8).

In this paper we describe the antimicrobial properties of the samples of *Artemisia* species solvent extracts.

## MATERIAL AND METHODS

### *Plant material*

The aerial parts of *Artemisia absinthium*, *A. annua* and *A. vulgaris* were collected at the flowering stage (July - August 2008), near of Iaşi, Eastern Romania. The plant material was dried at room temperature. The plants were identified and a voucher specimen of each was deposited at the Herbarium of Pharmaceutical Botany Department, School of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy Iaşi.

### *Preparation of plant extracts*

For the antimicrobial test, 10 g portions of the powdered plants were soaked separately in 50 mL of 80% ethanol, 100% me-

TABLE I
*In vitro* antibacterial activity of *Artemisia* species extracts

| Samples* | Diameter of the inhibition zone | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | *S. aureus* ATCC 25923 | *S.aureus* MRSA | *S. lutea* ATCC 9341 | *B. cereus* ATCC 14579 | *B. subtilis* ATCC 6633 | *E. coli* ATCC 25922 | *P. aeruginosa* | *C. albicans* ATCC 10231 |
| 1 | 0 | 7 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 7 | 16 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 12 | 11 | 15 | 20 | 11 | 0 | 12 | 10 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 6 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 12 | 15 | 17 | 0 | 0 | 10 | 0 |
| 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 0 | 6 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | 13 | 14 | 13 | 16 | 6 | 0 | 0 | 10 |
| Ampicillin (10 μg) | 22 | 0 | 45 | 16 | 24 | 20 | 0 | nt |
| Chloramphenicol (30 μg) | 25 | 24 | 40 | 25 | 27 | 22 | 25 | nt |
| Nystatin (100 μg) | nt** | nt | nt | nt | nt | nt | nt | 27 |

Samples*: 1-*Artemisia vulgaris* 80% ethanol, 1:5 (v/v); 2- *Artemisia absinthium*, 80% ethanol, 1:5 (v/v); 3- *Artemisia absinthium*, hexane, 1:5 (v/v); 4- *Artemisia annua*, methanol 1:5 (v/v); 5- *Artemisia annua*, hexane, 1:5 (v/v); 6- *Artemisia absinthium*, methanol, 1:5 (v/v); 7- *Artemisia vulgaris*, hexane, 1:5 (v/v); 8- *Artemisia vulgaris*, methanol, 1:5 (v/v); 9- *Artemisia annua* 80% ethanol, 1:5 (v/v).

nt **- not tested

thanol and hexane for 72 h with intermittent shaking and then filtrated. All tested samples are shown in Table I.

***Assesment of antimicrobial activity***

The qualitative antimicrobial activity of the *Artemisia* species samples extract were performed by the Bauer-Kirby agar disk diffusion assay (9,10). The method can be useful for screening of plant extracts, for antimicrobial activity.

Microorganisms were supplied by the Microbiology laboratory (School of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy Iaşi): *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Sarcina lutea* ATCC 9341, *Bacillus cereus* ATCC 14579, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* ATCC 10231. Cultures of these bacteria were grown in nutrient broth (Difco Laboratories, Detroit, MI) at 37$^0$C and maintained on nutrient agar Slants at 4°C. For assay, the bacterial strains are not more than 24 hours old. A microorganism suspensions was prepared in normal physiological sterile saline at a density adjusted to a 0.5 Mc Farland turbidity standard (approximately $10^8$ colony-forming units/mL (cfu) for bacteria and $10^7$ cfu/mL for yeast (11).

The media used were Mueller-Hinton agar (Oxoid) and for yeast Sabouraud nutrient agar (Merck).

The molten agar media, precooled at 45$^0$C and inoculated with each test strain is poured in the sterile plastic Petri dishes to a depth of 3 mm. After solidification the sterile metal cylinders (8 mm diameter) are applied on the surface of the seeded plate not later than 15 min after the inoculation, in order than diffusion and bacterial growth proceed simultaneously. The wells are filled with 0.2 mL of each extract plant. If an extract plant has antimicrobial activity, a clear zone without bacteria will remain around the wells (fig. 1). The size of the inhibition zone depends on the activity of plant extract and are evaluated at the end of the incubation period (24 h at 37$^0$C for bacteria, 48h at 30$^0$C for yeasts, respectively). The diameter of inhibition zones were measured in mm. A standard antibiotic Chloramphenicol 30 $\mu$g/disc (Oxoid), ampicillin 10 $\mu$g/disc (Oxoid) and Nystatin 100 $\mu$g/disc (HiMedia Laboratories) respectively. Each plant sample is repeated in triplicate and results represent media of three of diameters of inhibition zone of three evaluations. The solvent used for each extract showed no inhibition zones.

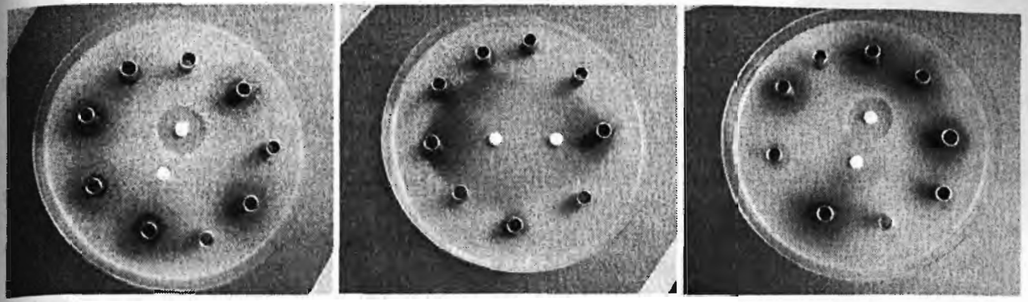


**Fig. 1.** The antimicrobial activity of the *Artemisia* species samples determined by diffusion method. On comparing the activity of *Artemisia* extracts with that of the positive control drug, ampicillin and chloramphenicol respectively (center)

## RESULTS AND DISCUSSION

The results obtained in the antimicrobial assay of the *Artemisia* species extracts from Romania are shown in table I.

Compared with antibacterial activity of other *Artemisia* species extracts, the extracts of *A. annua* showed much higher activity. It can be see that the ethanol and methanol extract of *Artemisia annua* exhibited comparable activities against Gram-positive bacteria test. The activity of methanol extract of *A. annua* is even stronger against *Bacillus cereus* when compared to the positive control ampicillin (tab. I, fig. 1). The ethanol and methanol extract of *A. annua* showed a moderate antibacterial activity against methicillin-resistant *S. aureus*.

The methanol and ethanol extracts of *A. absinthium* have hood and comparable activities against both *S. lutea* and *B. cereus* test strains. Excepted the methanol extract of *A. annua* that has a moderate activity against *P. aeruginosa*. All extracts showed no activity against Gram-negative bacteria.

The all *Artemisia* extracts showed no activity or only a weak activity against *C. albicans*. The susceptibility of bacteria strains to hexane extracts of *Artemisia* species investigated are very low or absent.

## CONCLUSION

The obtained results confirm the justification of extracts of *Artemisia* species use in traditional medicine as treatment for microbial infections.

## REFERENCES

1. Tan RX, Zheng WF, Tang HQ. Biologically active substances from the genus *Artemisia*. *Planta Medica* 1998 ; 64 : 295-302.
2. Bhakuni RS, Jain DC, Sharma RP, Kumar S. Secondary metabolites of *Artemisia annua* and their biological activity. *Curr Sci* 2001 ; 80 : 35-48.
3. Benli M, Kaya I, Yigit N. Screening antimicrobial activity of various extracts of *Artemisa dracunculus* L. *Cell Biochem Funct* 2007 ; 25 : 681-686.
4. Ramezani M, Fazli-Bazzaz BS, Saghafi-Khadem F, Dabaghian A. Antimicrobial activity of four *Artemisia* species of Iran. *Fitoterapia* 2004 ; 75 : 201-203.
5. Stavri M, Ford HJC, Bucar F, Streit B, Hall ML, Williamson T, Mathew KT, Gibbons S. Bioactive constituents of *Artemisia monosperma*. *Phytochemistry* 2005 ; 66 : 233-239.
6. Cho SH, Na YE, Ahn YJ. Growth-inhibiting effects of seco-tanapartholides identified in Artemisia princeps var. orientalis whole plant on human intestinal bacteria. *J Appl Microbiol* 2003 ; 95 : 7-12.
7. Juteau F, Jergovic I, Masotti V et al. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Artemisia absinthium* from Croatia and France. *Planta Medica* 2003 ; 69 : 158-161.
8. Rojas JJ, Ochoa VJ, Ocampo SA, Munoz JF. Screening for antimicrobial activity of ten medicinal plants used in Colombian folkloric medicine. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2006 ; 6 : 2-7.
9. Brown D, Blowers R. Disc methods of sensitivity testing and other semiquantitative methods. In : Reeves DS, Phillips I, Williams JD, Wise R editors. *Laboratory Methods in Antimicrobial Chemotherapy*. London : Churchill Livingstone, 1978, 8-30.
10. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turk M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966 ; 45 (4) : 493-496.
11. Barry AL. Procedure for testing antibiotic in agar media : theoretical consideration. In : Lorian V editor. Antibiotics in Laboratory Medicine. London : Williams and Wilkins, 1981, 1-23.

## NOUTĂŢI

### CONTROLUL GRIPEI ÎN SECOLUL XXI
### OPTIMIZAREA PROTECŢIEI VÂRSTNICILOR

Vârstnicii sunt cei mai vulnerabili la îmbolnăvirea prin gripă. Acest fapt se datorează sistemului lor imunitar afectat, care le diminuează şansele de răspuns la infecţie şi generează cele mai multe cazuri severe de boală. Peste 90% dintre decesele legate de gripă apar la vârstnici, care sunt, de asemenea, cei mai afectaţi de complicaţiile gripei dobândite într-un spital. Vaccinurile împotriva gripei sezoniere sunt utile în cazul vârstnicilor, deşi au o eficienţă mai redusă decât la tineri. În plus variaţiile sezoniere ale speciilor circulante impun sinteza unor vaccinuri care să asigure o protecţie atât împotriva speciilor omologe cât şi a celor heterologe. În unele ţări aceste probleme sunt parţial rezolvate prin folosirea unor vaccinuri cu rol adjuvant. Strategiile viitoare trebuie să includă folosirea unor doze crescute de vaccin ; perfecţionarea vaccinurilor existente sau sinteza altora noi ; utilizarea vaccinurilor vii atenuate în combinaţie cu vaccinurile existente ; vaccinurile ADN ; vaccinurile recombinate ; precum şi utilizarea unor moduri de transmitere alternative pentru antigeni. O evaluare corectă a beneficiilor acestor soluţii şi corelarea nivelului de protecţie pe care îl oferă, trebuie să includă măsurarea nivelului celulelor T, considerate markeri ai protecţiei. Deşi este clar că vaccinurile cu un potenţial imunogenic crescut sunt necesare în special vârstnicilor, iar vaccinurile adjuvante sunt doar soluţii pe termen scurt, trebuie extinse cercetările şi în zona tehnologiilor de avangardă (Montoa AS, Ansaldib F, Aspinallc R et al. Influenza control in the 21st century : Optimizing protection of older adults. *Vaccine* 2009 ; 27 : 5043-5053).

*F.D. Petrariu*

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2009– vol. 113, nr. 3*

# THE EXPANDED PHARMACOLOGICAL PROFILE OF HISTAMINE $H_2$ RECEPTOR ($H_2R$) SPECIES ISOFORMS WITH RESPECT TO THE INTERACTION WITH NEW SQUARAMIDE $H_2R$ LIGANDS, IN THE GTP-ASE ASSAY

**Georgiana Petrache, M.D.G. Pavelescu**
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Pharmacy
Departament of Pharmacology and Clinical Pharmacy

THE EXPANDED PHARMACOLOGICAL PROFILE OF HISTAMINE $H_2$ RECEPTOR ($H_2R$) SPECIES ISOFORMS WITH RESPECT TO THE INTERACTION WITH NEW SQUARAMIDE $H_2R$ LIGANDS, IN THE GTP-ASE ASSAY (Abstract) : We comprehensively characterized the human (h), guinea pig (gp), canine (c) and rat (r) $H_2R$ species isoforms on Spodoptera frugiperda (Sf9) cell membranes expressing $H_2R$-$G_{s\alpha}$ with respect to the interaction with new ligands derived from squaramide. **Material and method** : Antagonist potencies were determined in the GTPase assay. Non-linear curve fitting was performed using the computer program Prism 4.0 (GraphPad-Prism). **Results** : An interesting result was obtained for the squaratepentylamine compound in comparison with famotidine. Furthemore, the analysis of the new squaramide ligands, under the same experimental conditions, at the four $H_2R$ species isoforms, indicates that the $rH_2R$ exhibits increased constitutive activity, compared with $hH_2R$, $gpH_2R$ and $cH_2R$. **Conclusion** : The present study validates the notion that quantitative *comparison of species isoforms of GPCRs provides unique insights into the molecular mechanisms* of GPCR activation.

**Key words** : GTPase ASSAY, CONSTITUTIVE ACTIVITY, $H_2R$ SPECIES ISOFORMS, SQUARAMIDES

The histamine $H_2R$ species isoforms of human (1), canine (2), rat (3), and guinea pig (4) were cloned. The GTPase assay using GPCR-Gsα fusion proteins is a highly sensitive method to determine ligand pharmacological activity (5). In this study, the human, guinea pig, rat, and canine $H_2R$- Gsα fusion proteins were expressed in Sf9 cells membranes.

In ligand-binding analysis of the $H_2R$, we have tested new agents of the cyclobutenedione serie (fig. 1), derived from BMY-25368. BMY-25368 is the prototype agent in the serie of pfenoxypropylcyclobutenedione (6).

## MATERIALS AND METHODS

### The pharmacological analysed ligands

The new ligands (fig. 1) of $H_2R$ were chemical synthesized. Their structures were confirmed by MS-ESI (mass spectrometry-electrospray ionisation). Purity of compounds was determined by high performance liquid chromatography on a C-18 reversed-phase column.

### Cells culture

Recombinant baculoviruses enconding $hH_2R$-Gsα, $gpH_2R$-Gsα, $rH_2R$-Gsα and $cH_2R$-Gsα were generated in Sf9 cells using Baculo GOLD transfection kit (BD Bioscience Pharm-Mingen, San Diego, CA) according to the method of Kelley et al. (7).

### GTPase Assay

Reaction mixture contained 100 nM unlabeled GTP, 0.1 μCi [$\gamma$-$^{32}$P]GTP, 10 μg of Sf9 insect cell membrane protein expressing

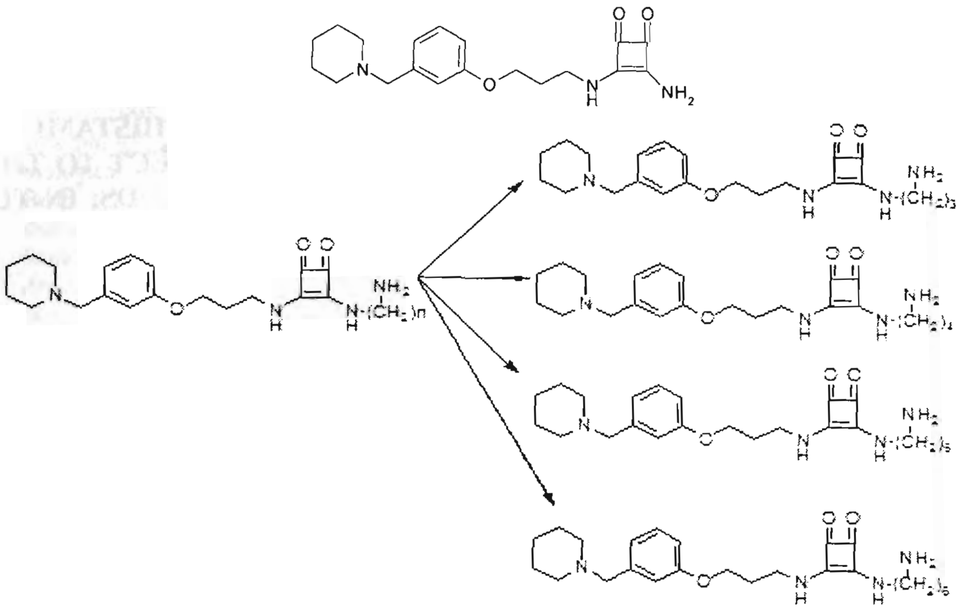


**Fig. 1.** New agents of the cyclobutenedione serie, derived from BMY-25368

$H_2R$-Gsα, 1 μM histamine, new potential antagonists, to obtaine saturated inhibition curves. Non-linear curve fitting was performed using the computer program Prism 4.0 (GraphPad-Prism).

## RESULTS

### Antagonist activity of new squaramide ligands at the h$H_2R$ and gp$H_2R$ in the GTP-ase assay

GTP hydrolysis in membrane preparations from Sf9 cells expressing $H_2R$-Gsα fusion proteins was stimulated with histamine at a submaximally effective concentration. The histamine-stimulated GTP hydrolysis was inhibited by new potential histamine $H_2$ antagonists as shown (fig. 2, 3, 4, 5).

The results concerning the antagonist activity ($pK_B$ values) of new squaramide ligands are summarized in table I.

At the h$H_2R$ and gp$H_2R$ the compound squaratepentylamine has a $pA_2$ value comparable with $pA_2$ = 7.8 for the most potent commercially available $H_2$ antagonist, famotidine.

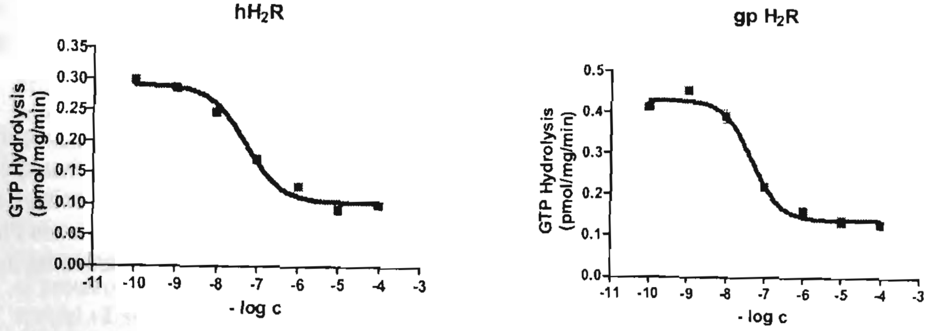


**Fig. 2.** GTP-ase assay at the h$H_2R$ and gp$H_2R$-Gsα fusion proteins expressed in Sf9 cells (membrane preparations). Concentration of squaratepropylamine-dependent inhibition of histamine (1μM) stimulated GTPase activity

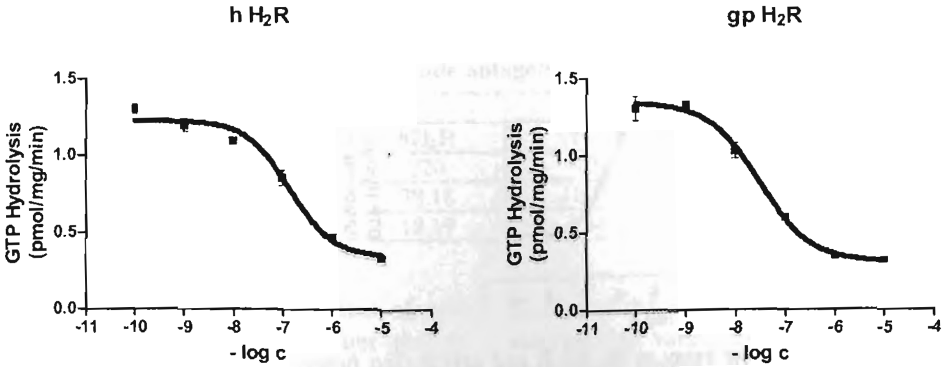


Fig. 3. GTP-ase assay at the h$H_2R$ and gp$H_2R$-Gsα fusion proteins expressed in Sf9 cells (membrane preparations). Concentration of squaratebutylamine-dependent inhibition of histamine (1μM) stimulated GTPase activity

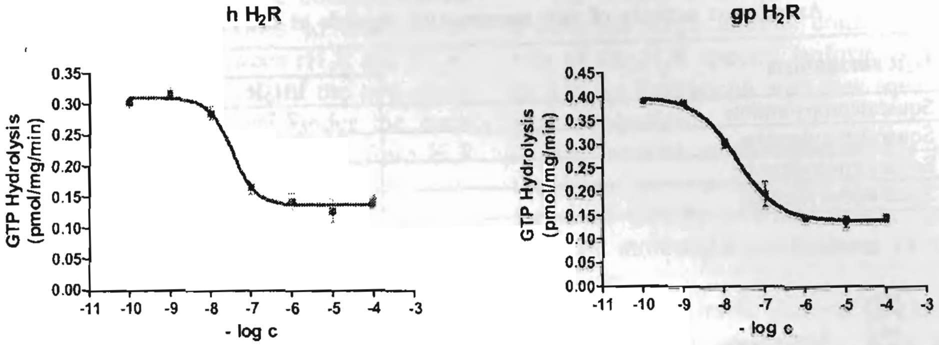


**Fig. 4.** GTP-ase assay at the h$H_2R$ and gp$H_2R$-Gsá fusion proteins expressed in Sf9 cells (membrane preparations). Concentration of squaratepentylamine-dependent inhibition of histamine (1μM) stimulated GTPase activity

### Antagonist activity of some new squaramide ligands at the c$H_2R$ and r$H_2R$ in the GTPase assay

As ligands to analyse, we selected two compounds for the next pharmacological test, one with short chain (squaratepropylamine) and other with long chain (squaratepentylamine) between the squarate moiety and the primary amine.

In membrane preparations from Sf9 cells expressing c$H_2R$-Gsαs and r$H_2R$-Gsαs fusion proteins, GTP hydrolysis was stimulated with histamine at a submaximally effective concentration. The histamine-stimulated GTP hydrolysis was inhibited by the two potential $H_2R$ antagonists of the new squaramide derivatives, as shown in fig. 6 and summarized as antagonistic activities ($pK_B$ values) in table II.

Analysing these results from the point of view of chemical structure-pharmacological action relationship we remark the following : a longer link between the squarate moiety and the primary amine increased affinity for the c$H_2R$ and r$H_2R$. Furthermore, the results show a *higher affinity* for r$H_2R$ than for c$H_2R$ using squaratepropylamine and squaratepentylamine as representative squaramide derivatives.

In order to achive an interpretation of expanded pharmacological profile of $H_2R$ species isoforms, in the present report, we compare results obtained for human, guinea

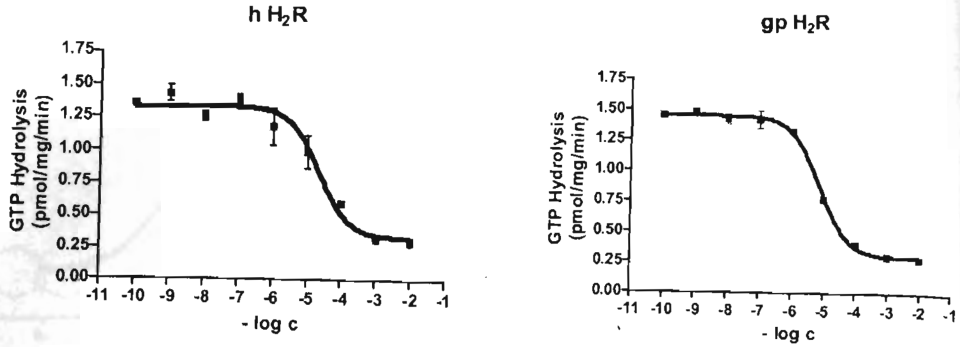


**Fig. 5.** GTP-ase assay at the $hH_2R$ and $gpH_2R$-Gsα fusion proteins expressed in Sf9 cells (membrane preparations). Concentration of squaratehexylamine-dependent inhibition of histamine (1μM) stimulated GTPase activity

TABLE I
**Antagonist activity of new squaramide ligands at the $hH_2R$ and $gpH_2R$**

| **$H_2R$ antagonists** | $pK_B$ | |
|---|---|---|
| | **$hH_2R$** | **$gpH_2R$** |
| Squaratepropylamine | 7.55 | 7.60 |
| Squaratebutylamine | 6.87 | 7.76 |
| Squaratepentylamine | 7.74 | 7.96 |
| Squaratehexylamine | 6.10 | 7.40 |

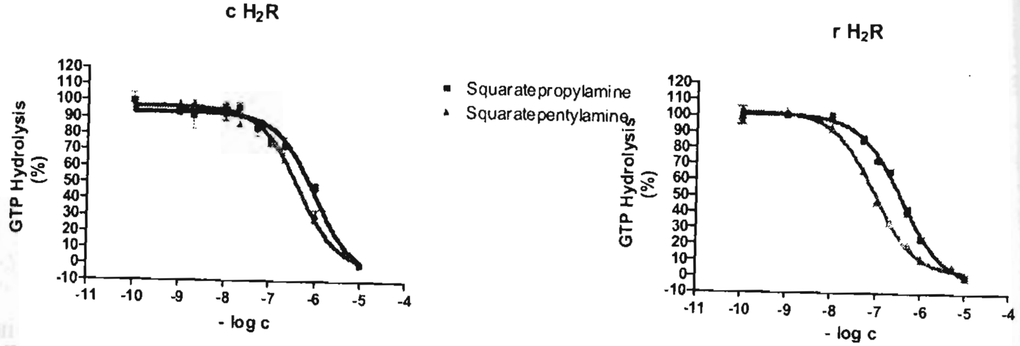


**Fig. 6.** GTP-ase assay at the $cH_2R$ and $rH_2R$-Gsα fusion proteins expressed in Sf9 cells (membrane preparations). Concentration of squaratepropylamine/squaratepentylamine-dependent inhibition of histamine (1μM) stimulated GTPase activity

TABLE II
**Antagonist activity of some new squaramide ligands at the $cH_2R$ and $rH_2R$**

| **$H_2R$ antagonists** | $pK_B$ | |
|---|---|---|
| | **$cH_2R$** | **$rH_2R$** |
| Squarateprophylamine | 7.74 | 9.52 |
| Squaratepenthylamine | 8.73 | 10.13 |

pig, rat and canine $H_2Rs$, using the new squaramide $H_2R$ ligands. The data are summarized in table III.

The squaramide compounds were compared to the reference compound aminopotentidine. At the $hH_2R$, $gpH_2R$, $cH_2R$ and $rH_2R$ the antagonist potencies of new squaramide derivatives are higher that of aminopotentidine.

TABLE III
**Antagonist potencies of new squaramide antagonists at the $hH_2R$, $cH_2R$, $gpH_2R$, $rH_2R$**

| **$H_2R$ Antagonists** | **$K_B$ (nM)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **$hH_2R$** | **$cH_2R$** | **$gpH_2R$** | **$rH_2R$** |
| Aminopotentidine* | 220 | 620 | 280 | 180 |
| Squaratepropylamine | 28.18 | 18.19 | 25.11 | 0.30 |
| Squaratepentylamine | 18.19 | 1.86 | 10.96 | 0.07 |

*Preuss et al., 2007 (8)

## DISCUSSION

We consider that these compounds are particularly useful probes to analyse the species-differences between $rH_2R$ and $cH_2R$. Furthermore, the analysis of the new squaramide $H_2R$ anatagonists, under the same experimental conditions at the four $H_2R$ species isoforms, indicates that $rH_2R$ exhibits increased constitutive activity compared with $hH_2R$, $gpH_2R$ and $cH_2R$. An explanation of this result can be the lack of additional constraint (intramolecular interactions) in $rH_2R$ and so, the transition from the inactive to the active state, resulting in the observed enhancement in constitutive activity, could be facilitated.

On the other hand, the differences in amino acid sequences of the $H_2R$ species isoforms could contribute to the differences in constitutive activity. Major variations in the sequences of $H_2R$ species isoforms occur in the C-terminal domain. In fact, an influence of the C terminus on the constitutive activities of various GPCRs was described previously (9).

## CONCLUSIONS

The results of the present study suggest a different magnitudes of constitutive activity of the $H_2R$ species isoforms with respect to the interaction with new squaramide $H_2R$ antagonists.

The present study validates the notion that quantitative comparison of species isoforms of GPCRs provides unique insights into the molecular mechanisms of GPCR activation.

The very favorable pharmacological profile of these new antagonists of the cyclobutenedione serie (fig. 1), derived from BMY-25368 suggest that they may afford potential improved drugs for the treatment of peptic ulcer disease. Additionally, these interesting new antagonists may provide useful tools for further pharmacological and biochemical investigations of the histamine $H_2$ receptor and in elucidating the physiological role of histamine.

## REFERENCES

1. Gantz I, Munzert G, Tashiro T, Schaeffer M et al. Molecular cloning of the human histamine $H_2$-receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1991 ; 78 : 1386-1392.
2. Gantz I, Schaeffer M, DelValle J et al. Molecular cloning of a gene enconding the histamine $H_2$ receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 8 : 429-433.
3. Ruat M, Traiffort E, Arrang JM et al. Cloning and tissue expression of a rat histamine $H_2$-receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1991 ; 179 : 1470-1478.
4. Traiffort E, Vizuete ML, Tardivel-Lacombe J et al. The guinea pig histamine $H_2$ receptor : gene cloning, tissue expression and chromosomal localization of its human counterpart. *Biochem Biophys Res Commun* 1995 ; 211 : 570-577.

5. Seifert R, Wenzel-Seifert K, Buerckstuemmer T et al. Multiple differences in agonist and antagonist pharmacology between human and guinea pig histamine $H_1$-receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2003 ; 305 : 1104-1115.
6. Buyniski JP, Cavanagh RL, Pircio AV et al. Structure-activity relationships among newer histamine $H_2$-receptor antagonists. In : Melchiorre C, Gianalla M. Editors. *Highlights in Receptor Chemistry*. Amsterdam : Elsevier/North-Holland Biomed. Press, 1984, 195-215.
7. Kelley MT, Buerckctuemmer T, Wenzel-Seifert K et al. Distinct interaction of human and guinea pig histamine $H_2$-receptor with guanidine-type agonists. *Mol Pharmacol* 2001 ; 60 : 1210-1225.
8. Preuss H, Ghorai P, Kraus A et al. Mutations of Cys-17 and Ala-271 in the human histamine $H_2$-receptor determines the species selectivity of guanidine-type agonists and increase constitutive activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2007 ; 321 : 975-982.
9. Wenzel-Seifert K, Seifert R. Functional differences between human formyl peptide receptor isoforms 26, 98 and G6. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2003 ; 367 : 509-515.

## NOUTĂŢI

### SINDROMUL METABOLIC FAVORIZEAZĂ FIBRILAŢIA ATRIALĂ

Un studiu prospectiv efectuat de o echipă japoneză şi-a propus evaluarea riscului de apariţie a fibrilaţiei atriale (FA) ca o consecinţă a sindromului metabolic (SM). Studiul a cuprins 28 449 de subiecţi fără FA, ce au fost evaluaţi anual. În funcţie de definiţia adoptată, prevalenţa SM a fost de 13% (după National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel - NCEP-ATP III), sau de 18% (după American Heart Association/National Heart, Lung and Bood Institute - AHA/NHLBI). După o supraveghere medie de 4,5 ani FA a fost identificată la 265 de subiecţi, din care 105 de sex feminin. O serie din factorii de risc ce compun SM au fost semnificativ asociaţi cu FA, astfel : obezitatea cu un risc relativ ajustat (RRA) în funcţie de vârstă şi sex de 1,64 ; creşterea presiunii arteriale (HTA) - RRA=1,69 ; scăderea HDL-colesterolului seric - RRA=1,52 ; scăderea toleranţei la *insulină* - RRA=1.44 (NCEP-ATP III) RRA=1,35 (AHA/NHLBI). Asocierea SM cu FA rămâne semnificativă şi în absenţa HTA, tratate sau a diabetului, doar conform definiţiei NCEP-ATP III (RRA=1,78), faţă de AHA/NHLBI unde RRA=1,28. Acest studiu de cohortă prospectiv relevă o asociere semnificativă între riscul de FA şi SM (Watanabe H et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation : The Niigata Preventive Medicine Study. *Circulation* 2008 ; 117 : 1255-1260).

*Al.D. Ciochină*

### UTILIZAREA TERAPIEI GENICE IN TRATAMENTUL IMUNODEFICIENŢEI DATORATE DEFICITULUI DE ADENOZIN DEAMINAZĂ

Deficitul de adenozin deaminază (ADA) este o formă de imunodeficienţă severă cu transmitere autosomal recesivă. Studiul de faţă demonstrează că tratamentul imunodeficienţei datorate deficitului de ADA prin chimioterapie non-mieloablativă, urmată de infuzia de celule stem autologe hematopoetice s-a soldat cu rezultate foarte bune, fără a se înregistra efecte adverse pe perioada de urmărire (cu o mediană de patru ani). Menţinerea expresiei ADA în celulele hematopoetice permite detoxifierea metaboliţilor purinelor şi îmbunătăţirea stării pacienţilor. Protocolul utilizat, în contrast cu cele descrise anterior, a permis obţinerea unor rezultate excelente, fără complicaţii serioase, ca de exemplu rejetul grefei. Rezultatele obţinute cu terapia genică non-mieloablativă este o opţiune ce trebuie a fi luată în consideraţie. In combinaţie cu măsuri complementare, acest tratament poate fi utilizat şi în alte afecţiuni congenitale ale sistemului hematopoetic (Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase Deficiency. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 447-458).

*Elena Cojocaru*

---

# EVALUAREA STABILITĂŢII TERMICE A UNOR EMULSII DUBLE H/L/H CU PIROXICAM PRIN DETERMINĂRI REOLOGICE

**Lavinia Vlaia[1], V. Vlaia[2], Ioana Olariu[1], Alina Hegheş[1],**
**Lenuţa-Maria Miclea[1], Georgeta Coneac[1]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Victor Babeş" Timişoara
Facultatea de Farmacie
1. Disciplina de Tehnologie Farmaceutică
2. Disciplina de Chimie Organică

THERMAL STABILITY EVALUATION OF SOME W/O/W DOUBLE EMULSIONS CONTAINING 1% PIROXICAM BY RHEOLOGICAL MEASUREMENTS (Abstract) : The aim of this work was to evaluate thermal stability of some W/O/W concentrated double emulsions (with 80% dispersed phase) containing 1% piroxicam following their rheological behaviour at various temperatures. W/O/W double emulsions containing 1% piroxicam were prepared using the two-step procedure. **Results** : The variable parameter of formulations was the hydrophilic macromolecule compound dispersed in the internal and external aqueous phases (hydroxyethylcellulose and Carbopol 940). Rheological behaviour and viscosity of the obtained W/O/W double emulsions was measured at 15°C, 20°C, 25°C, 30°C and 35°C respectively, after preparation. The obtained results demonstrated that the studied $W_1/O/W_2$ double emulsions containing 1% piroxicam were stable under applied thermal stress, although they exhibited some differences in rheological properties caused by formulation variable. **Key words** : W/O/W DOUBLE EMULSION, RHEOLOGY, VISCOSITY, THERMAL STABILITY, TEMPERATURE

Emulsiile duble, denumite şi "emulsii de emulsii", prezintă o structură ternară în care faza dispersată este ea însăşi o emulsie. De exemplu, o emulsie dublă H/L/H (hidrofil-lipofil-hidrofil sau apă/ulei/apă) este un sistem dispers în care globule mici de apă (H) sunt dispersate în faza uleioasă (L), iar această emulsie simplă H/L este la rândul său dispersată sub formă de globule mari în faza apoasă externă (1,2,3).

În scopul obţinerii emulsiilor duble H/L/H se cunosc diferite procedee, dintre care cel mai frecvent aplicat şi mai performant este procedeul în etapă dublă (se realizează în două etape) (1,2).

Datorită structurii complexe, emulsiile duble H/L/H pot fi folosite ca vehicule pentru substanţele medicamentoase, oferind numeroase avantaje. Pe de altă parte, această structură complexă le şi limitează aplicabilitatea, deoarece este responsabilă de instabilitatea lor termodinamică accentuată şi ca urmare, de dificultatea asigurării stabilităţii lor pe termen lung (1,2,4,5). În acest context, emulsiile duble H/L/H sunt intens cercetate în prezent, încercându-se optimizarea caracteristicilor structurale şi a stabilităţii prin diferite metode (ex. reducerea dimensiunii particulelor emulsiei primare H/L ; creşterea vâscozităţii fazelor apoase internă şi/sau externă cu ajutorul compuşilor macromoleculari hidrofili etc.) (1,2,3,5,6,7,8).

Analizele reologice sunt folosite pentru evaluarea stabilităţii emulsiilor duble H/L/H, deoarece permit atât urmărirea modificărilor induse în aceste sisteme sub acţiunea unor factori externi (ex. tensiuni de forfecare, variaţii de temperatură), cât şi predicţia stabilităţii lor. Este cunoscut faptul că aceşti „factori de stres" pot determina ruperea emulsiei prin transferul apei din faza internă în cea externă sau invers şi în consecinţă, creşterea sau scăderea vâscozităţii emulsiilor duble H/L/H. De exemplu, se consideră că proprietăţile reologice ale emulsiilor duble H/L/H concentrate (conţinând peste 74% fază dispersată) sunt influenţate de temperatură în măsură mai mare decât cele ale emulsiilor duble H/L/H cu o concentraţie mai mică de fază dispersată (1,2,7,9,10,11,12).

Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea stabilităţii termice a unor emulsii duble H/L/H concentrate, conţinând piroxicam, prin urmărirea caracteristicilor lor reologice în condiţii diferite de temperatură. În prealabil, emulsiile duble H/L/H, conţinând piroxicam suspendat în faza internă şi eventual, un compus macromolecular hidrofil diferit dispersat în fazele apoase, au fost preparate prin tehnica emulsionării în două etape.

## MATERIAL ŞI METODĂ

Substanţa medicamentoasă: piroxicam (F.R. X) (Terapia Cluj-Napoca); faza uleioasă: ulei de parafină (Merkur Vaseline); fazele apoase (internă şi externă): soluţie conservantă (F.R. IX) sau dispersie coloidală de hidroxietilceluloză (HEC, Merk) sau Carbopol 940 (BF Goodrich); emulgator primar, lipofil: Span 80 (sorbitan monooleate, HLB=4.3, Fluka); emulgator secundar, hidrofil: Tagat $S_2$ (monostearat de gliceril polioxietilen, HLB =15, T.H. Goldschmidt A.G. Essen); stabilizator al fazei interne apoase: sulfat de magneziu hidratat ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) (F.R. X) (Reactivul Bucureşti).

Prepararea emulsiilor duble H/L/H cu piroxicam

S-au preparat 3 emulsii duble H/L/H cu piroxicam, conform formulelor indicate în tabelul I.

Faza apoasă internă a fiecărei emulsii duble a fost obţinută fie prin dizolvarea sulfatului de magneziu în soluţie conservantă, urmată de suspendarea piroxicamului (sita IX, F.R. X) în această soluţie (formula nr.1P şi 2P), fie prin dizolvarea sulfatului de magneziu în dispersia coloidală de HEC, urmată de suspendarea piroxicamului (sita IX, F.R. X), în această dispersie coloidală (formula nr.3P).

Faza uleioasă a fost obţinută prin dispersarea Span-ului 80 în uleiul de parafină.

**TABELUL I**

Formulele de preparare a emulsiilor duble H/L/H cu piroxicam

| | Substanţe folosite | Emulsia dublă H/L/H nr. | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1P | 2P | 3P |
| Emulsia primară H/L | Piroxicam | 1,00 g | 1,00 g | 1,00 g |
| | Span 80 | 3,20 g | 3,20 g | 3,20 g |
| | Ulei parafină | 16,00 g | 16,00 g | 16,00 g |
| | Sulfat de magneziu hidratat | 0,56 g | 0,56 g | 0,56 g |
| | Hidroxietilceluloză | - | - | 0,87 g |
| | Soluţie conservantă | la 80,00 g | la 80,00 g | ad 80,00 g |
| Emulsia dublă H/L/H | Emulsie primară H/L | 80,00 g | 80,00 g | 80,00 g |
| | Tagat $S_2$ | 1,00 g | 1,00 g | 1,00 g |
| | Carbopol 940 | 0,057 g | - | 0,057 g |
| | Hidroxietilceluloză | - | 0,57 g | - |
| | Trietanolamină | 0,04 g | - | 0,04 g |
| | Soluţie conservantă | la 100,00 g | ad 100,00 g | ad 100,00 g |

Faza apoasă externă conţine emulgatorul hidrofil (Tagat $S_2$) dizolvat în dispersia coloidală de hidroxietilceluloză sau de carbopol 940.

Emulsiile duble H/L/H cu piroxicam au fost preparate prin procedeul în etapă dublă. În prima etapă, emulsia primară H/L a fost preparată prin adăugarea în porţiuni mici, sub agitare, a fazei apoase interne la faza uleioasă, ambele faze fiind în prealabil încălzite la aceeaşi temperatură (75-80°C). Agitarea amestecului s-a realizat cu un agitator electric, cu o viteză de 2000 rotaţii/minut, timp de 30 minute. În a doua etapă, emulsia primară H/L, răcită la temperatura camerei, a fost adăugată în porţiuni, sub uşoară agitare (600 rotaţii/minut) timp de 40 minute, la faza apoasă externă.

*Caracterizarea reologică a emulsiilor duble H/L/H cu piroxicam*

Măsurătorile reologice au fost efectuate cu un reometru RheoStress RS 100 (Haake Instruments, Hungary), la următoarele temperaturi: 15°C, 20°C, 25°C, 30°C şi 35°C. Toate valorile înregistrate reprezintă media aritmetică a trei măsurători.

## REZULTATE

Caracterul multiplu, forma sferică şi distribuţia mărimii globulelor emulsiilor obţinute au evidenţiate prin analiza microscopică (13).

Figurile 1-5 prezintă variaţia tensiunii de forfecare şi respectiv a vâscozităţii aparente în funcţie de viteza de deformare,

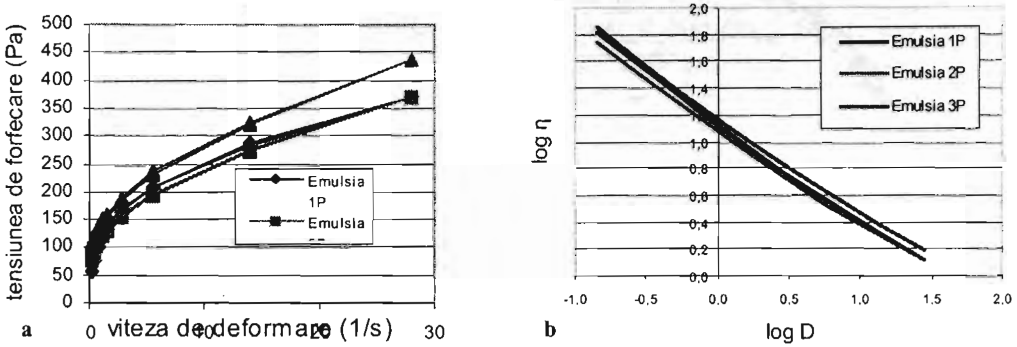


Fig. 1. Curbele de curgere (a) şi liniarizarea curbelor de vâscozitate (b) ale emulsiilor duble H/L/H nr. 1P, 2P şi 3P, la 15°C

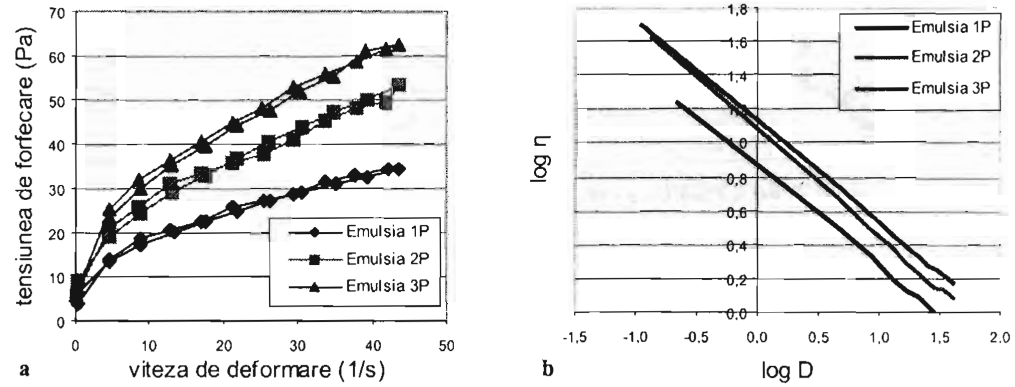


**Fig. 2.** Curbele de curgere (a) şi liniarizarea curbelor de vâscozitate (b) ale emulsiilor duble H/L/H nr. 1P, 2P şi 3P, la 20°C

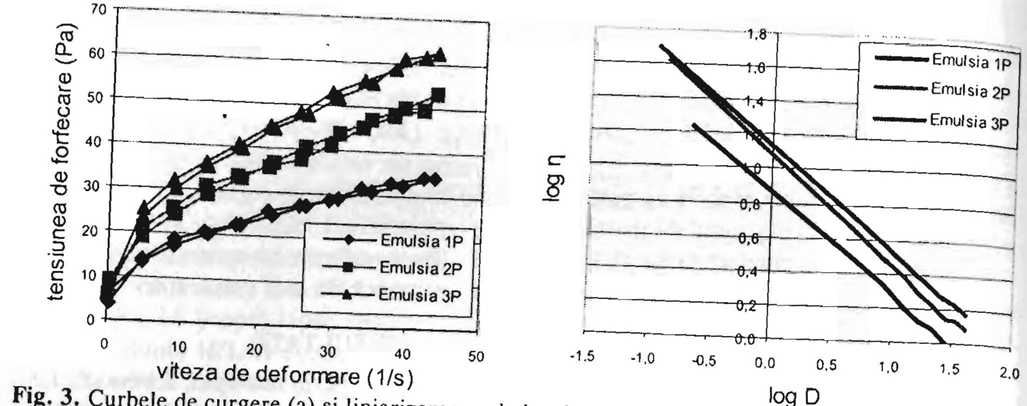


**Fig. 3.** Curbele de curgere (a) şi liniarizarea curbelor de vâscozitate (b) ale emulsiilor duble H/L/H nr. 1P, 2P şi 3P, la 25°C

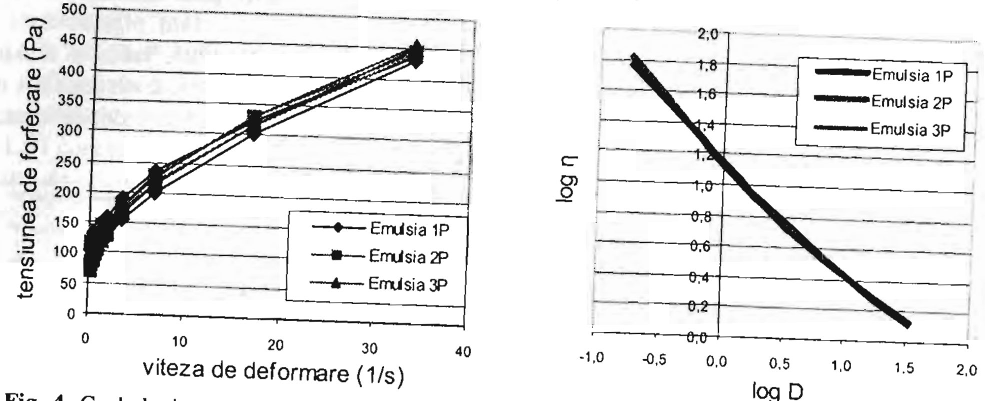


**Fig. 4.** Curbele de curgere (a) şi liniarizarea curbelor de vâscozitate (b) ale emulsiilor duble H/L/H nr. 1P, 2P şi 3P, la 30°C

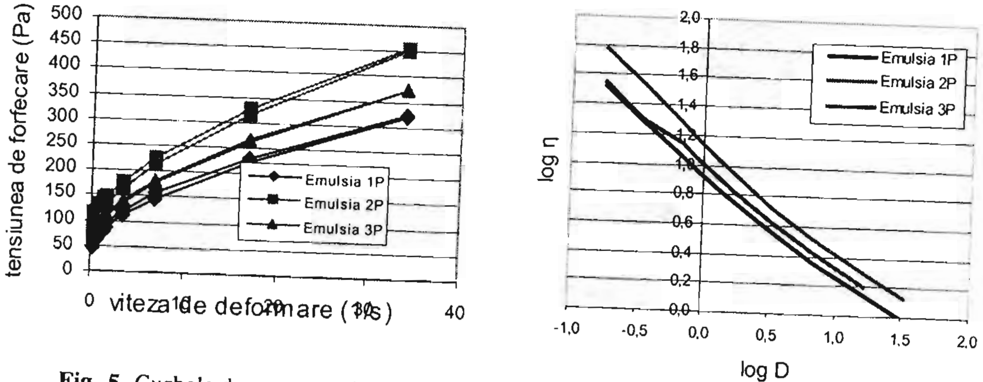


**Fig. 5.** Curbele de curgere (a) şi liniarizarea curbelor de vâscozitate (b) ale emulsiilor duble H/L/H nr. 1P, 2P şi 3P, la 35°C

corespunzătoare celor trei emulsii duble H/L/H cu piroxicam, la diferite temperaturi (tab. II).

TABELUL II

**Ecuaţiile şi pătratele coeficienţilor de corelare ale dreptelor obţinute în urma liniarizării curbelor de vâscozitate corespunzătoare emulsiilor duble H/L/H nr. 1P, 2P şi 3P, la diferite temperaturi**

| Temp. (°C) | Ecuaţia dreptei şi pătratul coeficientului de corelare liniară ($R^2$) | | |
|---|---|---|---|
| | **Emulsia dublă nr. 1P** | **Emulsia dublă nr. 2P** | **Emulsia dublă nr. 3P** |
| **15°C** | $y = -0{,}738x + 1{,}1423$<br>$R^2 = 0{,}9970$ | $y = -0{,}7083x + 1{,}0905$<br>$R^2 = 0{,}9969$ | $y = -0{,}7239x + 1{,}1867$<br>$R^2 = 0{,}9962$ |
| **20°C** | $y = -0{,}7281x + 1{,}3732$<br>$R^2 = 0{,}9945$ | $y = -0{,}7022x + 1{,}3103$<br>$R^2 = 0{,}9956$ | $y = -0{,}7169x + 1{,}3804$<br>$R^2 = 0{,}9952$ |
| **25°C** | $y = -0{,}5865x + 0{,}861$<br>$R^2 = 0{,}9989$ | $y = -0{,}626x + 1{,}0718$<br>$R^2 = 0{,}9991$ | $y = -0{,}5963x + 1{,}1245$<br>$R^2 = 0{,}9990$ |
| **30°C** | $y = -0{,}7276x + 1{,}1664$<br>$R^2 = 0{,}9959$ | $y = -0{,}7427x + 1{,}1709$<br>$R^2 = 0{,}9889$ | $y = -0{,}7249x + 1{,}1564$<br>$R^2 = 0{,}9915$ |
| **35°C** | $y = -0{,}669x + 0{,}939$<br>$R^2 = 0{,}9932$ | $\mathbf{y = -0{,}7249x + 1{,}1564}$<br>$R^2 = 0{,}9915$ | $y = -0{,}6812x + 0{,}9958$<br>$R^2 = 0{,}9967$ |

## DISCUŢII

Din analiza curbelor de curgere ale emulsiilor duble studiate la diferite valori de temperatură (15°C, 20°C, 25°C, 30°C şi 35°C), se observă că sistemele îşi păstrează comportamentul pseudoplastic, fapt ce indică stabilitatea lor termică.

Dreptele obţinute prin liniarizarea curbelor de vâscozitate ale emulsiilor duble H/L/H nr. 1P, 2P şi 3P, arată mici variaţii ale vâscozităţii în funcţie de temperatură, datorate atât modificării vâscozităţii fazei externe apoase, care conţine compuşi macromoleculari diferiţi (carbopol 940 în emulsiile duble 1P şi 3P sau HEC în emulsia dublă 2P), cât şi modificării vâscozităţii emulsiei primare H/L, dispersată în concentraţie mare (80%) în faza externă apoasă. Astfel, la temperatura ambiantă (25°C) vâscozitatea emulsiilor duble cu piroxicam descreşte în ordinea 3P > 2P > 1P. La temperaturi mai scăzute (15°C şi 20°C), ordinea în care descreşte vâscozitatea aparentă a emulsiilor duble se modifică, fiind 3P > 1P > 2P, datorită unei uşoare scăderi a vâscozităţii aparente a fazei apoase externe, care conţine HEC (emulsia dublă 2P). În schimb, la temperaturi ridicate (30°C şi 35°C) se constată o scădere a vâscozităţii emulsiilor duble 1P şi 3P care conţin Carbopol 940 în faza apoasă externă, deoarece vâscozitatea dispersiei coloidale a acestui polimer scade mai mult decât vâscozitatea dispersiei de HEC. Astfel, la temperatura de 30°C şi 35°C ordinea descrescătoare a variaţiei vâscozităţii emulsiilor duble studiate este: 2P > 3P > 1P.

## CONCLUZII

Emulsiile duble H/L/H cu piroxicam studiate sunt stabile din punct de vedere termic, păstrându-şi comportament pseudoplastic cu o uşoară tixotropie în intervalul de temperatură la care s-au efectuat determinările (15-35°C).

Vâscozitatea emulsiilor multiple studiate este dependentă de temperatură, scăzând o dată cu creşterea temperaturii. Pentru toate valorile de temperatură la care s-au realizat determinările, indiferent de compoziţia emulsiei duble H/L/H, dependenţa vâscozităţii de gradientul de viteză este descrisă de o funcţie liniară, fapt subliniat şi de coeficienţii de corelare foarte buni obţinuţi; valorile negative indică scăderea vâscozităţii.

În intervalul de temperatură studiat (15-35°C), vâscozitatea emulsiilor duble H/L/H cu piroxicam prezintă variaţii mici datorate, mai ales, modificării vâscozităţii dispersiilor coloidale de HEC şi Carbopol 940, utilizate ca fază externă la prepararea emulsiilor multiple. Din acest punct de vedere se poate observa că emulsiile duble 3P şi 2P prezintă o termostabilitate mai bună decât emulsia multiplă 1P, care conţine Carbopol 940 în faza externă.

## BIBLIOGRAFIE

1. Popovici I. Emulsii multiple. Emulsii structurate şi miniemulsii. În: Popovici I., Lupuleasa D. *Tehnologie farmaceutică*. Vol. 2. Iaşi: Ed. Polirom, 2008, 266-279.
2. Grossiord JL, Seiller M. *Multiple emulsions. Structure, Properties and Applications*. Paris: Editions De Sante, 1998.
3. Garti N. Double emulsions - scope, limitations and new achievements. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 1997; 123-124: 233-246.
4. Grossiord JL, Seiller M. W/O/W multiple emulsions: a review of the release mechanism by breakup of the oily membrane. *STP Pharma Sci* 2001; 11 (5): 331-339.
5. Wen L, Papadopoulos CD. Effects of osmotic pressure on water transport in $W_1/O/W_2$ emulsions. *J Colloid Interface Sci* 2001; 235: 398-404.
6. Kanouni M, Rosano HL, Naouli N. Preparation of a stable double emulsion $W_1/O/W_2$: role of the interfacial films on the stability of the system. *Adv Colloid Interface Sci* 2002; 99: 229-254.
7. Özer Ö, Muguet V, Roy E, Grossiord JL, Seiller M. Stability study of W/O/W viscosified multiple emulsions. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; 26 (11): 1185-1189.
8. Su J, Flanaganl J, Singh H. Improving encapsulation efficiency and stability of water-in-oil-in-water emulsions using a modified gum arabic (Acacia (sen) SUPER GUMTM). *Food Hydrocolloids* 2008; 22: 112-120.
9. Muguet V, Seiller M, Barratt G, Özer Ö, Marty JP, Grossiord JL. Formulation of shear rate sensitive multiple emulsions. *J Control Rel* 2001; 70: 37-49.
10. Olivieri L, Seiller M, Bromberg L, Besnard M, Duong TN, Grossiord JL. Optimization of a thermally reversible W/O/W multiple emulsion for shear-induced drug release. *J Control Rel* 2003; 88: 401-412.
11. Pal R. Rheology of double emulsions. *J Colloid Interface Sci* 2007; 307: 509-515.
12. Urşica L, Vlaia V, Coneac G, Miclea LM, Hegheş A, Olariu I. Study on the influence of some formulation variables and ageing on $W_1/O/W_2$ double emulsions stability by rheological measurements. *Farmacia* 2009; LVII (1): 65-72.
13. Urşica L, Tiţa D, Palici I, Tiţa B, Vlaia V. Particle size analysis of some w/o/w multiple emulsions. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 37 (5): 931-936.

**NOUTĂŢI**

### MELANOMUL INTESTINULUI SUBŢIRE

Melanoamele intestinale pot fi tumori primare sau metastaze ale unor melanoame cutanate, oculare sau anale. Melanomul intestinal, ca tumoare primară este extrem de rar, mai ales că melanomul metastatic al intestinului subţire este frecvent întâlnit deoarece melanomul cutanat are tendinţa de a metastaza în tractul gastro-intestinal. Deoarece un diagnostic diferenţial între cele două forme de melanom (primar sau metastatic) este greu de stabilit se recurge la o descriere amănunţită a caracteristicilor fiecăruia şi la o investigare imagistică complexă. Un tranzit baritat clasic sau o examinare prin tomografie computerizată au o sensibilitate redusă, dar un examen PET poate creşte şansele de identificare a unui melanom al intestinului subţire. Deşi s-au încercat diferite protocoale terapeutice, exereza chirurgicală a metastazelor intestinale rămâne tratamentul de elecţie la pacienţii cu tumori rezecabile. Nici un tratament sistemic nu ameliorează rata de supravieţuire la pacientul cu melanom cu metastaze intestinale, prognosticul fiind rezervat. Pacienţii cu melanom primar al intestinului subţire au un pronostic mai sumbru decât al pacienţilor care au metastaze intestinale ale unui melanom cutanat (Lens M, Bataille V, Krivokapic Z. Melanoma of the small intestine. *The Lancet Oncol* 2009; 10 (5): 516-521).

*F.D. Petrariu*

---

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009 - vol. 113, nr. 3*

***BIOINGINERIE MEDICALĂ***

**ARTICOLE ORIGINALE**

# UTILIZAREA PROGRAMELOR DE TIP „OPEN SOURCE” ÎN RECONSTRUCŢIILE GRAFICE ANATOMICE ŞI ÎN SIMULĂRILE BIOMECANICE

**O. Ciobanu**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie medicală
Disciplina de Proiectare asistată în Bioinginerie

THE USE OF OPEN SOURCE SOFTWARE IN GRAPHIC ANATOMIC RECONSTRUCTIONS AND IN BIOMECHANIC SIMULATIONS (Abstract) The objective of this study was to obtain three-dimensional (3D) images and to perform biomechanical simulations starting from DICOM images obtained by computed tomography (CT). *Open source* software were used to prepare digitized 2D images of tissue sections and to create 3D reconstruction from the segmented structures. Finally, 3D images were used in *open source* software in order to perform biomechanic simulations. This study demonstrates the applicability and feasibility of open source software developed in our days for the 3D reconstruction and biomechanic simulation. The use of open source software may improve the efficiency of investments in imaging technologies and in CAD/CAM technologies for implants and prosthesis fabrication which need expensive specialized software. **Key words**: OPEN SOURCE SOFTWARE, RECONSTRUCTION, BIOMECHANICS

Un program de calculator de tip „open source” constituie o sursă deschisă de dezvoltare putând fi modificat de oricine în condiţiile respectării licenţei şi poate fi vândut si folosit fără restricţii. Scopul programelor „open source” este de a face programele de calculator mai accesibile şi mai uşor de modificat având ca principal factor eliminarea investiţilor financiare. Astăzi există în comerţ oferte numeroase de programe de calculator în foarte multe domenii de activitate, ale căror preţuri depăşesc cu mult costul componentelor hardware. Definiţia programelor „open source” a fost elaborată în 1997 şi prevede următoarele drepturi acordate utilizatorilor:

- utilizarea programelor conform intereselor utilizatorilor;
- dreptul de a modifica programul;
- dreptul de a redistribui copii;
- dreptul de a îmbunătăţi şi de a distribui oricui noile variante.

Recent (martie 2008) Comisia Europeană a început o campanie de promovare a dotării instituţiilor şi organizaţiilor europene cu programe de tip „open-source”. Campania este de actualitate (1,2) ca urmare a crizei financiare actuale care impune tuturor o scădere a cheltuielilor destinate achiziţiilor de programe de calculator.

În programul european IDA, care este o iniţiativă strategică a Comisiei Europene, s-a lansat în acest scop un ghid intitulat „The open source migration guidelines” în care sunt prezentate principiile şi obiectivele Uniunii europene în această problemă. Urmărind obiective asemănătoare, lucrarea de faţă abordează câteva programe de calculator utilizate în reconstrucţia grafică anatomică şi în simularea biomecanică cu aju-

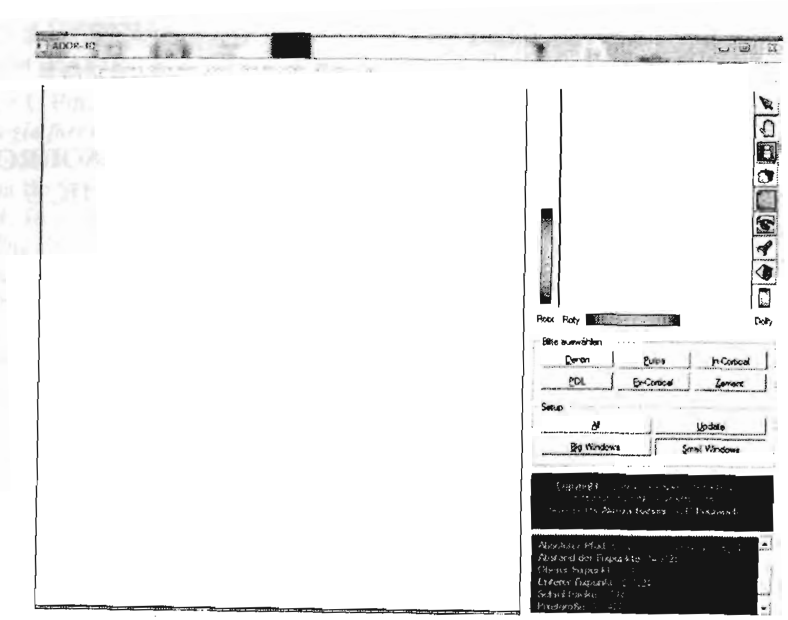

ADOR-3D
Dentin
Pulpa
In Cortical
PDL
Ex-Cortical
Zement
Setup
All
Update
Big Windows
Small Windows

**Fig. 1.** Fereastra de introducere a imaginilor 2D în programul ADOR 3D

torul elementelor finite urmărind aplicabilitatea şi fiabilitatea în funcţionare a acestor programe.

## MATERIAL ŞI METODĂ

Abordarea programelor de tip „open source" s-a realizat în două faze. În prima fază s-a plecat de la un set de imagini 2D obţinute cu ajutorul computerului tomograf şi s-a realizat reconstrucţia 3D a unor suprafeţe anatomice alese anterior.

În a doua fază, imaginea anatomică 3D a fost utilizată într-un program de Elemente finite în vederea realizării şi testării fezabilităţii unor simulări biomecanice.

Reconstrucţia grafică a suprafeţelor anatomice poate fi realizată în câteva moduri caracteristice :

1. Utilizând programe comerciale dedicate reconstrucţiei anatomice (Mimics, 3D Doctor etc) care efectuează o reconstrucţie 3D în regim automat ;
2. Utilizând programe comerciale de tip CAD (SolidWorks, AutoCAD, Pro Engineer etc) în care reconstrucţia 3D se realizează manual, prelucrând fiecare imagine în parte ;
3. Utilizând programe de tip „open source" (ADOR 3D, In Vesalius, etc) care permit o reconstrucţie automată.

În toate aceste cazuri, reconstrucţia grafică anatomică pleacă de la setul de imagini în format DICOM obţinute cu ajutorul computerului tomograf. În funcţie de programul utilizat imaginile pot fi introduse în programele de reconstrucţie anatomică 3D fie în formatul original DICOM fie în formate de tip bitmap sau jpeg.

Pentru reconstrucţia grafică anatomică s-au utilizat programele „open source" ADOR 3D şi In Vesalius. În figurile 1 şi 2 sunt prezentate ferestrele principale la intrarea în programele ADOR 3D şi In Vesalius prin care se efectuează introducerea imaginilor 2D.

După selectarea imaginilor acestea se introduc în program cu o funcţie sau comandă de tip New project. Programul realizează apoi alinierea imaginilor 2D şi efectuează reconstrucţia grafică făcând trecerea de la 2D la 3D. În urma prelucrării imaginilor se obţine o imagine 3D modelată cu

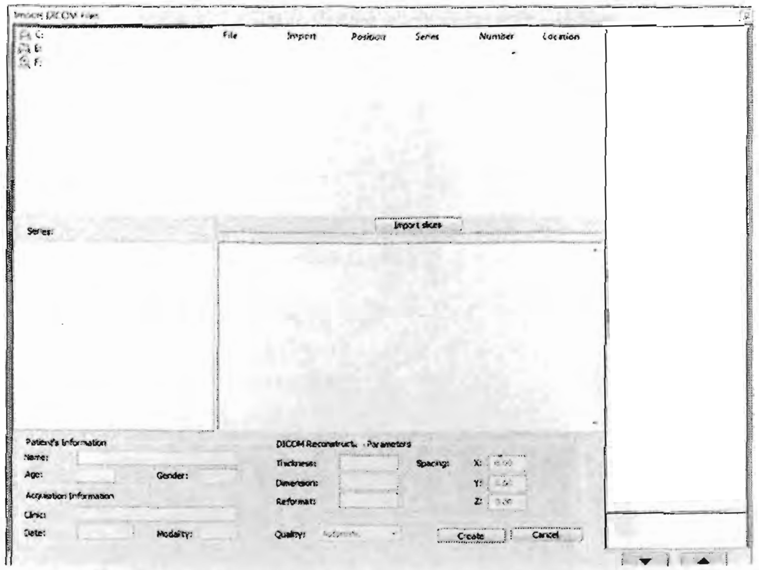

Import DICOM Files
File
Import
Position
Series
Number
Location
Series:
Import slices
Patient's Information
Name:
Age:
Gender:
Acquisition Information
Clinic:
Date:
Modality:
DICOM Reconstruction Parameters
Thickness:
Dimension:
Reformat:
Spacing:
X:
Y:
Z:
Quality:
Create
Cancel

**Fig. 2.** Fereastra de introducere a imaginilor 2D în programul In Vesalius

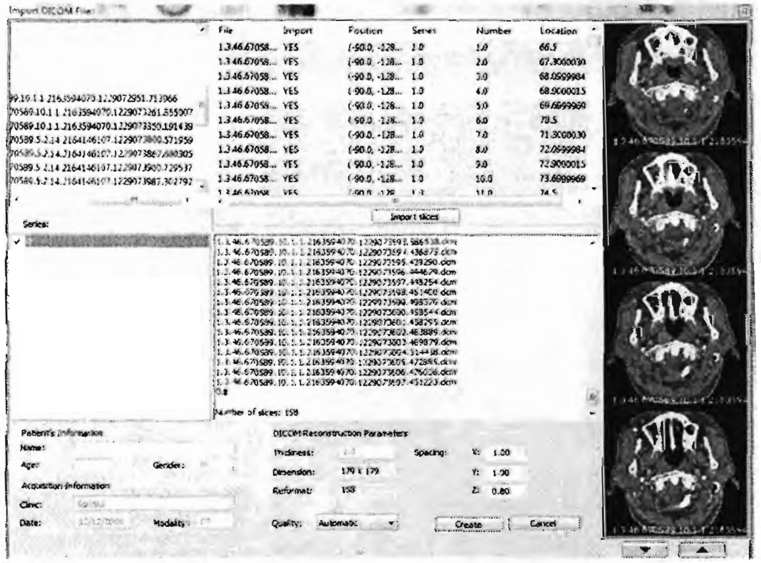

Import DICOM Files
File
Import
Position
Series
Number
Location
Series:
Import slices
Number of slices: 159
Patient's Information
Name:
Age:
Gender:
Acquisition Information
Clinic:
Date:
Modality:
DICOM Reconstruction Parameters
Thickness:
Dimension:
Reformat:
Spacing:
X: 1.00
Y: 1.00
Z: 0.80
Quality: Automatic
Create
Cancel

**Fig. 3.** Interfaţa programului In Vesalius după introducerea unui set de imagini 2D realizate prin tomografie computerizată

ajutorul suprafeţelor. Caracteristic acestor imagini este formatul, care poate fi de tip obj, stl sau wrml. În figurile 3, 4 şi 5 sunt prezentate câteva secvenţe în realizarea reconstrucţiei grafice 2D / 3D.

În a doua fază a studiului s-a testat fezabilitatea utilizării programelor „open source" de simulare şi analiză biomecanică cu ajutorul elementelor finite. În acest scop se parcurg paşii următori :

1. Se instalează şi se porneşte un program platformă de tip Linux ;
2. Se porneşte un program de prelucrare a imaginilor 3D şi de pregătire (preproce-

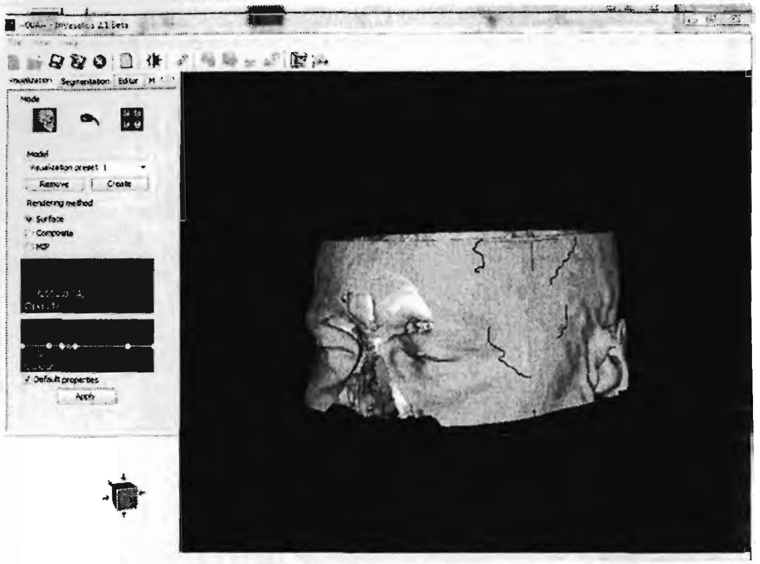


Fig. 4. Interfaţa programului In Vesalius după efectuarea automată a transformării imaginilor 2D într-o imagine 3D

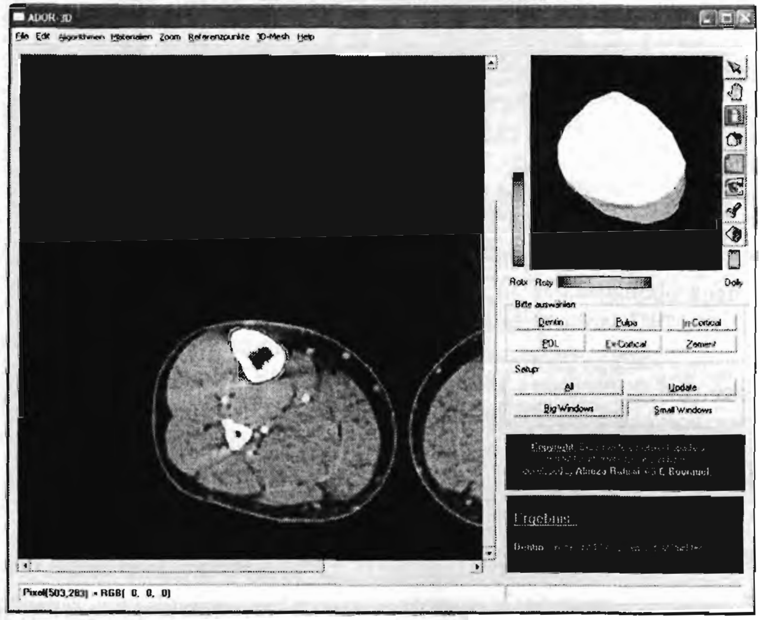
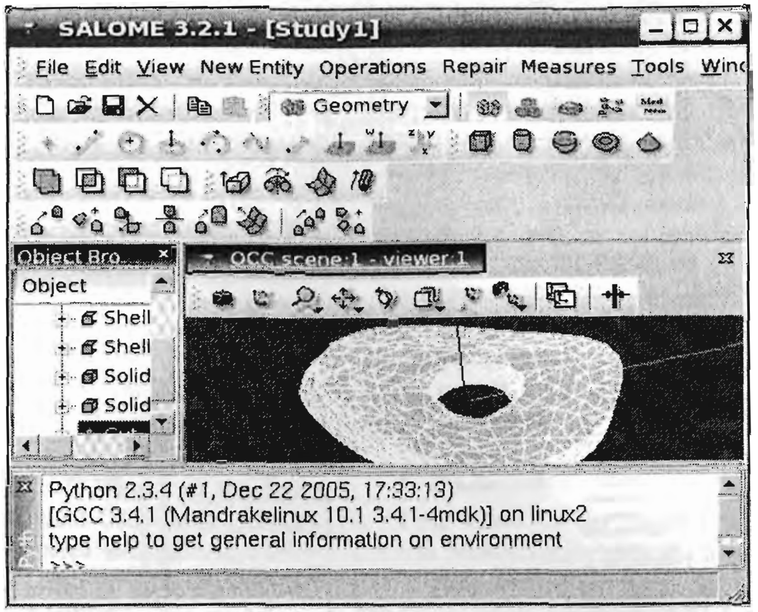


Fig. 5. Interfaţa programului ADOR 3D cu efectuarea demonstrativă a reconstrucţiei unui segment anatomic

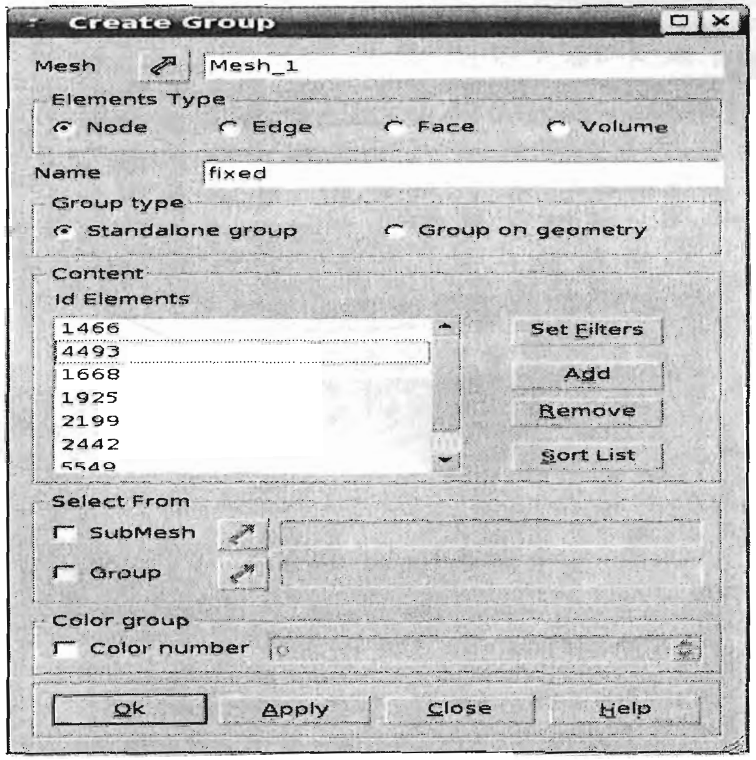
sare şi postprocesare) a modelului, pentru analiza cu elemente finite, numit SALOME şi care lucrează pe Linux ;

3. Se introduce imaginea 3D in modulul Geometry din SALOME (fig. 6) ;
4. Prelucrarea imaginii 3D în vederea obţinerii unui model realizate prin volume ;
5. Prelucrarea imaginii 3D în modulul


SALOME 3.2.1 - [Study1]
File Edit View New Entity Operations Repair Measures Tools Winc
Geometry
Object Bro...
OCC scene:1 - viewer:1
Object
Shell
Shell
Solid
Solid

```
Python 2.3.4 (#1, Dec 22 2005, 17:33:13)
[GCC 3.4.1 (Mandrakelinux 10.1 3.4.1-4mdk)] on linux2
type help to get general information on environment
>>>
```

Fig. 6. Interfaţa programului SALOME cu modulul Geometry


Create Group
Set Filters
Add
Remove
Sort List
Ok
Apply
Close
Help

Mesh: Mesh_1

Elements Type: ● Node ○ Edge ○ Face ○ Volume

Name: fixed

Group type: ● Standalone group ○ Group on geometry

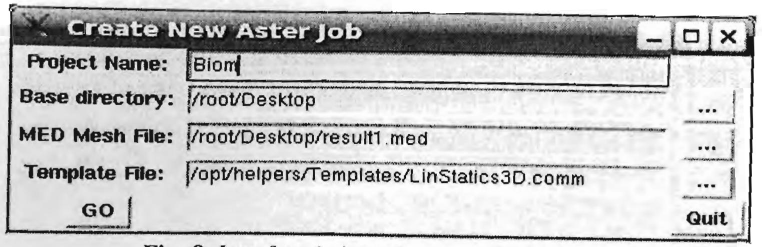
Content

Id Elements: 1466, 4493, 1668, 1925, 2199, 2442, 5549

Select From: ☐ SubMesh ☐ Group

Color group: ☐ Color number 0

Fig. 7. Modulul *Create group* de poziţionare a reazemelor şi a forţelor



Project Name: Biom
Base directory: /root/Desktop
MED Mesh File: /root/Desktop/result1.med
Template File: /opt/helpers/Templates/LinStatics3D.comm

**Fig. 8.** Interfaţa de introducere în Code_Aster

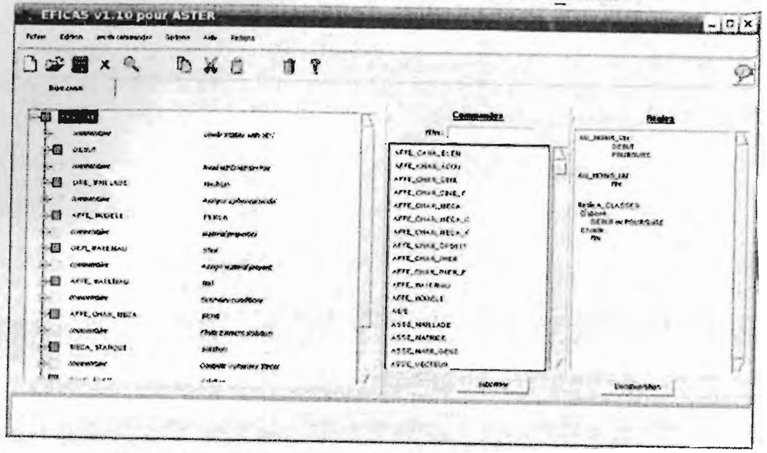
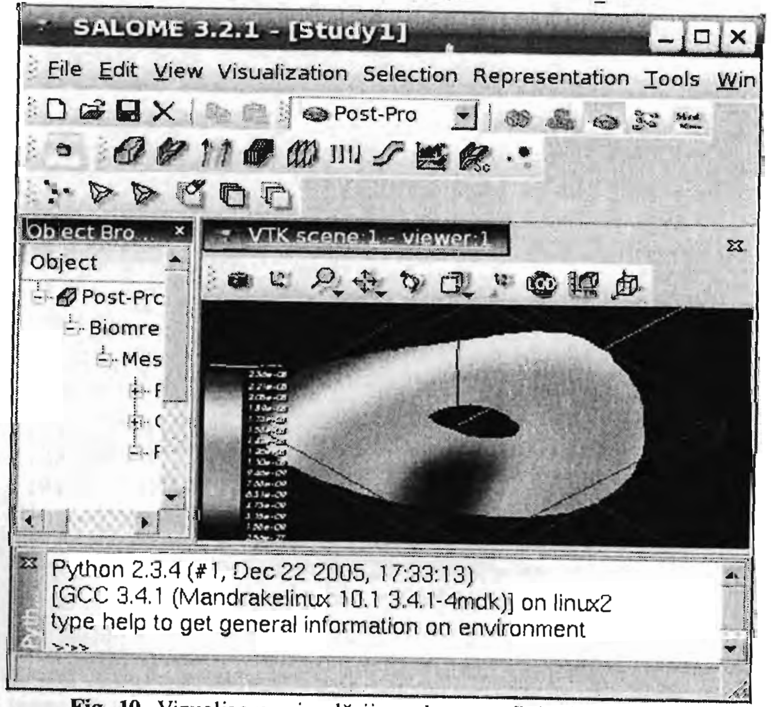


**Fig. 9.** Interfaţa EFICAS a programului Code_Aster



```
Python 2.3.4 (#1, Dec 22 2005, 17:33:13)
[GCC 3.4.1 (Mandrakelinux 10.1 3.4.1-4mdk)] on linux2
type help to get general information on environment
>>>
```

**Fig. 10.** Vizualizarea simulării cu elemente finite în SALOME

Mesh; are loc o modelare (meşare) a imaginii cu o reţea tetraedrică la care se aleg parametrii de modelare;

6. Pregătirea modelului 3D pentru analiza cu elemente finite; alegerea reazemelor şi a punctelor de aplicare a forţelor; se utilizează modulul Create group (fig. 7);
7. Fişierul obţinut în paşii anteriori este transferat în programul de procesare (de calculare) de tip „open source” denumit Code_Aster, (fig. 8) utilizând procedeul de calcul LinStatics3D.
8. Prelucrarea fişierului utilizînd modulul Eficas (fig. 9); se aleg materialul modelului 3D (os sau ţesut) şi detalii despre direcţiile şi valorile forţelor în simulare;
9. Rularea programului Code Aster (procesarea) pentru obţinerea tensiunilor sau a deformărilor; se obţine un fişier de tipul *med.*
10. Se utilizează postprocesorul programului SALOME; se introduce fişierul *med* în postprocesor;
11. Se utilizează funcţia Scalar Map şi se vizualizează rezultatul procesării; se poate evidenţia deformarea ca urmare a acţiunii forţelor dacă se apelează la funcţia Deformed shape (fig. 10).

## DISCUŢII

Utilizarea programelor de tip „open source” în reconstrucţia grafică şi în simularea biomecanică cu ajutorul elementelor finite s-a dovedit, în urma studiului efectuat cu ocazia unui grant de cercetare DAAD la Universitatea din Aachen, a fi fezabilă şi foarte avantajoasă. Avantajele financiare sunt cele mai evidente, programele comerciale cu aceleaşi funcţii costând între 6000 şi 12000 de euro, în timp ce soluţiile testate sunt gratuite.

Ca dezavantaje se pot enumera: utilizarea a două sisteme de operare (Windows şi Linux) şi folosirea a 2 programe (SALOME şi Code_Aster) în cazul analizei cu elemente finite.

## CONCLUZII

Programele de tip „open source” utilizate în reconstrucţia anatomică şi în simulările biomecanice pot aduce mari avantaje financiare fiind o soluţie mai ales în perioadele de criză financiară. Performanţele şi funcţiile acestor programe s-au arătat a fi la acelaşi nivel cu cele ale programelor comerciale. Utilizatorii unor astfel de programe pot scăpa de actualizarea (up date) contra cost practicată de firmele de comercializare.

Recentele recomandări ale Comisiei Europene au dus la răspândirea acestor programe în tot mai multe universităţi de medicină şi spitale din Uniunea Europeană (3,4).

## BIBLIOGRAFIE

1. Mamlin BW, Biondich PG, Wolfe BA et al. Cooking up an open source EMR for developing countries: OpenMRS - a recipe for successful collaboration. *AMIA Annu Symp Proc* 2006; 529-533.
2. Caban JJ, Joshi A, Nagy P. Rapid development of medical imaging tools with Open-source libraries. *J Digital Imaging* 2007; 20 (Suppl 1): 83-93.
3. Bercovici M, Lele SK, Santiago JG. Open source simulation tool for electrophoretic stacking, focusing, and separation. *J Chromatogr* A. 2009; 1216 (6): 1008-1018.
4. Massaut J, Reper P. Open source electronic health record and patient data management system for intensive care. *Stud Health Technol Inform* 2008; 141: 139-145.

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iași - 2009- vol. 113, nr. 3*

***BIOINGINERIE MEDICALĂ***

**ARTICOLE ORIGINALE**

# ANALIZA TRANSFERULUI DE OXIGEN ÎN BIOREACTOARE PENTRU CULTURI DE FUNGI. 2. SUSPENSII DE *P. CHRYSOGENUM* ASOCIAȚII MICELARE

**D. Cașcaval[1], Anca-Irina Galaction[2], ștefănica Cămăruț[1]**
Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iași
Facultatea de Inginerie Chimică și Protecția Mediului
1. Departamentul de Inginerie organică și biochimică
Universitatea de Medicina și Farmacie "Gr.T. Popa" Iași
Facultatea de Bioinginerie Medicală
2. Catedra de Tehnologie Protetică și Biotehnologii

ANALYSIS OF OXYGEN TRANSFER IN BIOREACTORS FOR FUNGUS BROTHS. 2. SUSPENSIONS OF *P. CHRYSOGENUM* MYCELIAL ASSOCIATIONS (Abstract): Unlike the *P. shermanii* and *S. cerevisiae* cultures, the study on the distribution of oxygen transfer in stirred bioreactor for *P. chrysogenum* pellets broths indicated that this process is controlled mainly by the deposition tendency of the biomass. Similar to the previously studied systems, the analysis of $k_la$ distribution indicated its heterogeneity on the bioreactor height, the oxygen transfer rate increasing from position 1 to 4. Contrary to the bacterial and yeasts cultures, the intensification of aeration promoted the initial reduction of $k_la$, which reached a minimum level, followed by its increase, due to the flooding phenomenon. **Key words**: STIRRED BIOREACTOR, MASS TRANSFER, *PENICILLIUM CHRYSOGENUM*, PELLETS

Fungii constituie una dintre cele mai utilizate clase de microorganisme în biotehnologie, având capacitatea de a produce molecule complexe unice, prin mecanisme metabolice încă neelucidate în totalitate. Fungii pot biosintetiza de la acizi organici la enzime (tab. I), fiind producătorii a circa 20 dintre compușii cei mai profitabili, în special pentru industria farmaceutică (1). Dintre aceștia, penicilinele, statinele și ciclosporina A aduc, la nivel mondial, un profit anual de peste 1 miliard USD fiecare.

Utilizarea fungilor în biotehnologie presupune izolarea tulpinilor, mărirea productivității acestora prin manipulări genetice, precum și cultivarea lor pe medii specifice, care să direcționeze biosinteza către un anumit produs. Condițiile în care se desfășoară procesele fermentative au o influență decisivă asupra dezvoltării fungilor și a elaborării produselor de biosinteză. Astfel, cantitatea de oxigen disponibilă din mediu depinde de solubilitatea și viteza transferului de masă ale acestuia, precum și de viteza de consum în procesele metabolice. Informațiile recente au evidențiat posibilitatea caracterizării performanței transferului de oxigen prin intermediul CFD ("*computational fluid dynamics*"), metodă aplicată pentru descrierea distribuției curenților și a vitezei de curgere, a reținerii fazei gazoase, a dimensiunii bulelor de aer, a ariei interfaciale de contact, a intensității proceselor de coalescență și de formare a bulelor (2,3,4,5,6,7,8,9,10).

Experimentele efectuate și-au propus analiza distribuției vitezei transferului de masă al oxigenului, prin intermediul coeficientului volumic individual de transfer de masă $k_la$, în culturi de fungi *Penicillium chrysogenum*, cu conformație morfologică aglomerată (peleți), într-un bioreactor cu amestecare mecanică, pentru un domeniu larg de variație al parametrilor de operare. Rezultatele experimentale obținute au constituit premisa elaborării unor modele matematice unitare, care oferă o imagine de ansamblu mai exactă a sistemului studiat din punct de vedere al transferului de masă al oxigenului și permit transpunerea proceselor de fermentație la un nivel superior de operare, utilizând criteriul transferului de masă.

TABELUL I

**Utilizări ale fungilor în procese biotehnologice**

| Produs | Producător sp. | Aplicații |
|---|---|---|
| Acizi organici (acid citric, acid gluconic, acid itaconic) | *Aspergillus, Penicillium* | Industriile farmaceutică, alimentară, chimică |
| Alcaloizi (anabasina, citisina, chinina, acid lisergic, higrina, sparteina) | *Claviceps, Erythroxylon, Trichoderma* | Industria farmaceutică |
| Antibiotice (peniciline, cefalosporine, grizeofulvină, fumagilină) | *Acremonium, Aspergillus, Cephalosporium, Cordyceps, Penicillium* | Industria farmaceutică |
| Enzime (*asparaginază, amilază, catalază, celulază, dextranază, β-glucanază, glucozoxidază, hemicelulază, lipază, pectinază, protează, tanază, xilanază*) | *Aspergillus, Endothia, Mucor, Penicillium, Phanerochaete, Pyricularia, Trametes, Trichoderma* | Industriile farmaceutică, chimică, alimentară, detergenților |
| Fitohormoni (acid abscisic, acid giberelic) | *Cercospora, Fusarium, Gibberella* | Agricultură, horticultură, pomicultură |
| Imunomodulatori, imunosupresanți (ciclosporina A, mevinolină, polizaharide) | *Cordyceps, Cylindrocarpon, Lentinula, Monascus, Tolypocladium, Trichoderma* | Industria farmaceutică |
| Pigmenți (antrachinonici) | *Aspergillus, Curvularia, Drechslera, Trichoderma* | Industriile textilă, cosmetică |
| Polizaharide (β-glucan, lentinan, chitosan, chitină) | *Lentinula* | Industriile farmaceutică, cosmetică, alimentară |
| Statine (lovastatină, simvastatină, pravastatină) | *Aspergillus, Penicillium* | Industria farmaceutică |
| Steroizi | *Achlya, Fomitopsis* | Industria farmaceutică |
| Toxine (micoinsecticide, micoerbicide: patulină, aflatoxină, ochratoxină, fumonisină) | *Agaricus, Amanita, Aspergillus, Coprinus, Cortinarius, Fusarium, Gyomitra, Metharizium, Penicillium, Psylocybe* | Agricultură, hoticultură, viticultură, pomicultură |
| Vitamine (complexul vitaminic B, vitamina D) | *Eremothecium, Nematospora, Pleurotus* | Industriile farmaceutică, cosmetică, alimentară |

## MATERIAL ȘI METODĂ

Echipamentul experimental utilizat a constat dintr-un bioreactor de laborator de 5 L (4 L volum util) de tipul Biostat A, B. Braun Biotech International, prevăzut cu un sistem computerizat de monitorizare, control și înregistrare (11). Sistemul de amestecare este alcătuit dintr-un agitator dublu tip turbină și trei șicane. Agitatorul inferior a fost plasat la o distanță de 64 mm de baza bioreactorului. Agitatorul superior a fost plasat pe ax la o distanță de 64 mm de agitatorul inferior, aceasta fiind distanța optimă rezultată din studiile anterioare pentru suspensii de *P. chrysogenum* (12). Turaţia agitatorului a fost de maxim 600 rpm. Pentru aerare s-a utilizat un barbotor circular, cu un diametru de 64 mm, având 14 orificii cu mărimea de 1 mm, plasat la 15 mm de baza vasului. Debitul volumetric de aer barbotat a variat între 75 şi 450 L/h, corespunzător unui domeniu de viteze specifice cuprins între 0,84 şi $5.10^{-3}$ m/s.

În determinări s-au utilizat suspensii de *P. chrysogenum* sub formă de asociaţii miceliare, cu diametrul mediu al peleţilor de 1,6-1,8 mm. Concentraţia biomasei ($C_X$) a variat între 4 şi 36 g/L s.u. Experimentele s-au realizat la temperatura de 25°C. In timpul determinărilor experimentale nu s-a observat nici o modificare a morfologiei sau integrităţii microorganismelor.

Pentru determinarea valorii $k_la$ s-a utilizat metoda statică (13). În experimentele efectuate, concentraţia oxigenului s-a măsurat cu un electrod tip InPro 6000 Series (Mettler Toledo). Pentru stabilirea distribuţiei vitezei transferului de masă al oxigenului în interiorul lichidului de fermentaţie, senzorul de oxigen a fost plasat în patru poziţii diferite pe direcţie verticală, situate la următoarele distanţe de baza vasului: poziţia 1 la 20 mm, poziţia 2 la 70 mm, poziţia 3 la 120 mm, poziţia 4 la 170 mm.

Variaţiile concentraţiei oxigenului solvit au fost înregistrate de sistemul computerizat al bioreactorului şi au fost prelucrate pentru calcularea coeficientului de transfer de masă corespunzător.

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

Similar lichidelor de fermentaţie care conţin fungi cu structură filamentoasă, variaţia vitezei transferului de oxigen în culturi de fungi cu structura aglomerată prezintă unele particularităţi comparativ cu suspensiile de bacterii şi drojdii. Astfel, reprezentările grafice ale dependenţelor dintre coeficientul de transfer al oxigenului şi puterea specifică ($P_a/V$) pot fi grupate în două categorii, una corespunzătoare poziţiilor 1 şi 3, iar cealaltă poziţiilor 2 şi 4. Din figura 1 se observă că viteza transferului de oxigen creşte continuu, odată cu intensificarea amestecării, pentru poziţiile 1 şi 3, indiferent de concentraţia biomasei. În schimb, pentru poziţiile 2 şi 4, $k_la$ creşte pe măsura creşterii puterii specifice, atinge un maxim, reducându-se apoi.

Fungii posedă o tendinţă mai redusă de a se adsorbi pe suprafaţa bulelor, comparativ cu celelalte microorganisme studiate, tendinţă care este diminuată suplimentar de dezvoltarea acestora sub formă de asociaţii micelare. Din acest motiv, cu atât mai mult pentru culturile de *P. chrysogenum* peleţi, redistribuirea biomasei adsorbite şi reînnoirea suprafeţei de contact gaz-lichid prin amplificarea turbulenţei nu poate constitui o cauză importantă a variaţiei vitezei de transfer a oxigenului cu puterea specifică. În aceste sisteme, spre deosebire de culturile de fungi cu structură filamentoasă, dependenţa dintre viteza transferului de masă şi intensitatea amestecării este controlată de depunerea biomasei.

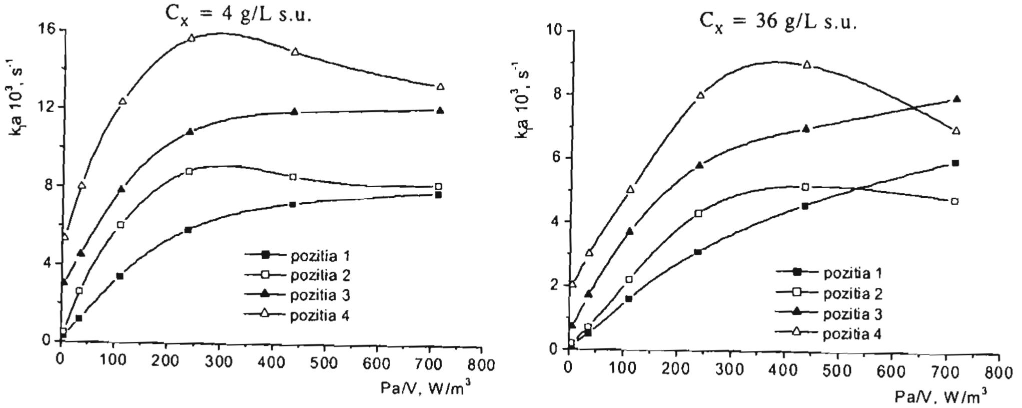


**Fig. 1.** Influenţa puterii specifice ($P_a/V$) asupra coeficientului de transfer de masă al oxigenului ($k_la$) (viteza superficială a aerului $v_s = 8{,}4.10^{-4}$ m/s)

Efectul indus de creşterea puterii specifice în poziţiile 1 şi 3 este justificat de prezenţa agitatoarelor în aceste regiuni. În aceste condiţii, în afara amplificării turbulenţei, intensificarea amestecării generează dispersarea biomasei în restul volumului lichidului de fermentaţie, ceea ce conduce la mărirea continuă a vitezei transferului de oxigen în aceste regiuni, indiferent de concentraţia miceliului. Efectul devine mai pronunţat la viteze de aeraţie mai ridicate, datorită aportului suplimentar al amestecării pneumatice la generarea turbulenţei.

După cum a fost menţionat anterior, variaţia $k_la$ din poziţiile 2 şi 4, datorată creşterii puterii specifice, indică existenţa unui maxim. În cazul poziţiei 2, situată între cele două agitatoare, reducerea vitezei transferului de masă al oxigenului peste o anumită intensitate a amestecării poate fi corelată atât cu dispersarea unei biomasei din regiunea 1 şi, implicit, creşterea concentraţiei în regiunea 2, cât şi cu reducerea vitezei de curgere a mediului, datorită interferenţei curenţilor creaţi de agitatoare (14). Poziţia 4 este situată în afara regiunii agitatoarelor, iar intensificarea amestecării are iniţial un efect pozitiv asupra transferului de oxigen. În schimb, odată cu mărirea energiei mecanice disipate în sistem, biomasa este mai bine dispersată, creşte cantitatea de *P. chrysogenum* şi în regiunea superioară, ceea ce conduce la reducerea $k_la$.

Indiferent de debitul de aer barbotat, creşterea concentraţiei biomasei determină creşterea valorii puterii specifice corespunzătoare atingerii maximului $k_la$ pentru poziţiile 2 şi 4 de la 240 la 430 W/m$^3$, valori denumite *putere specifică critică* (12). Această modificare este rezultatul accentuării tendinţei de depunere a biomasei odată cu acumularea acesteia.

Viteza transferului de masă al oxigenului în sistemele în care se dezvoltă fungi peleţi este superioară celei înregistrate în sistemele care conţin fungi filamentoşi. Astfel, la aceeeaşi concentraţie a biomasei de *P. chrysogenum* de 36 g/L s.u. şi putere specifică de 430 W/m$^3$, valorile $k_la$ pentru culturi de miceliu filamentos au fost cu cir-

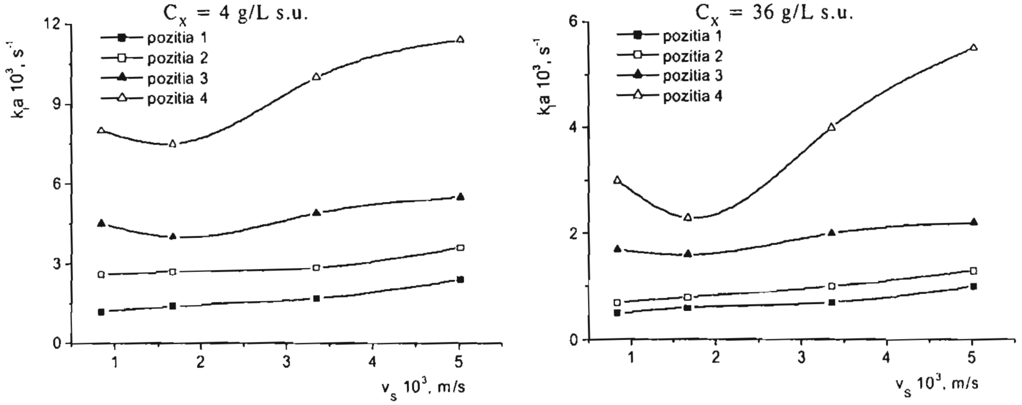


**Fig. 2.** Influenţa vitezei superficiale a aerului ($v_s$) asupra coeficientului de transfer de masă al oxigenului ($k_la$) (puterea specifică Pa/V = 35 W/m$^3$)

ca 20-60% ori mai mici decât cele obţinute pentru culturi de miceliu aglomerat. Diferenţele devin mai pronunţate pentru regiunile superioare şi sunt rezultatul viscozităţii şi a tendinţei de blocare a suprafeţei bulelor de aer superioare a suspensiilor de miceliu filamentos. Intensificarea aerării atenuează diferenţele constatate.

Creşterea vitezei de aeraţie, respectiv a vitezei superficiale a aerului, induce o extindere a turbulenţei şi o mărire a fracţiei volumice a aerului în lichid, cu efecte pozitive asupra vitezei de transfer a oxigenului. De exemplu, pentru puterea specifică de 430 w/m$^3$, odată cu creşterea vitezei superficiale a aerului în intervalul 0,84-5.10$^{-3}$ m/s coficientul de transfer de masă a crescut de circa 1,2-1,6 ori, efectul fiind mai puternic la concentraţii mai ridicate ale biomasei. Însă, din figura 2 se observă apariţia a două regiuni de influenţă a vitezei superficiale a aerului. Astfel, la valori mici ale puterii specifice, pentru poziţiile 1, 2 şi 3 intensificarea aerării induce un efect continuu pozitiv de magnitudine relativ redusă. In acest caz, turbulenţa generată în regiunile cu cea mai mare concentraţie a biomasei este insuficientă pentru antrenarea acesteia, iar circulaţia mediului este controlată în principal de viteza de aerare.

Pentru regiunea superioară 4, creşterea debitului de aer barbotat generează iniţial o reducere a vitezei transferului de oxigen către o valoare minimă, ca rezultat al creşterii concentraţiei biomasei în această regiune prin dispersarea ei. Intensificarea suplimentară a aerării induce un efect pozitiv continuu şi în această poziţie, însă mai pronunţat decât cel înregistrat pentru poziţiile inferioare, datorită unei concentraţii mai reduse a miceliului. Fenomenul poate fi asociat cu influenţa aerării asupra vitezei de circulaţie a lichidelor care conţin *P. chrysogenum* peleţi (12). Astfel, la debite mai ridicate de aer, energia disipată prin barbotarea aerului depăşeşte energia disipată prin agitarea mecanică, ceea ce corespunde fenomenului de înec. La atingerea punctului de înec, viteza de deplasare a aerului creşte puternic, simultan cu accelerarea circulaţiei mediului şi, implicit, cu cea a vitezei de transfer a oxigenului. Indiferent de concentraţia biomasei, valoarea debitului critic, care induce fenomenul de înec, este de 1,7.10$^{-3}$ m/s. Fenomenul nu este evident în cazul poziţiilor 1, 2 şi 3 datorită unei concentraţii ridicate a biomasei rezultată prin depunerea peleţilor. Odată cu acumularea biomasei se menţine alura dependenţelor înregistrate, însă existenţa minimului $k_la$ corespunzător poziţiei 4 devine mai evidentă.

Deşi intensificarea amestecării conduce la accelerarea transferului de masă al oxigenului, creşterea $k_la$ nu compensează creşterea consumului de putere necesar amestecării mecanice în acest scop, în special în cazul culturilor puternic viscoase. După cum a fost menţionat în studiile anterioare, pentru caracterizarea performanţelor bioreactoarelor din punct de vedere al transferului de masă al oxigenului se utilizează parametrul denumit *eficienţa energetică a transferului de masă al oxigenului*, $E_{O2}$, definit de expresia (13):

$$E_{O_2} = \frac{k_l a}{\frac{P_a}{V}}, \ m^3/J$$

Similar culturilor de bacterii, drojdii şi fungi filamentoşi, între eficienţa transferului de masă al oxigenului şi puterea specifică există o dependenţă inversă celei înregistrate între viteza transferului de masă şi consumul de putere, după cum se constată din figura 3.

Creşterea vitezei de aeraţie induce mărirea eficienţei energetice (de circa 1,1-2 ori în intervalul de viteze superficiale ale aerului de 0,84-5.10$^{-3}$ m/s, efect mai pronunţat pentru concentraţii mai ridicate ale *P. chrysogenum* peleţi), atât datorită amplificării turbulenţei din sistem prin aportul suplimentar al amestecării pneumatice, cât şi al măririi ariei interfaciale disponibile transferului interfazic de oxigen.

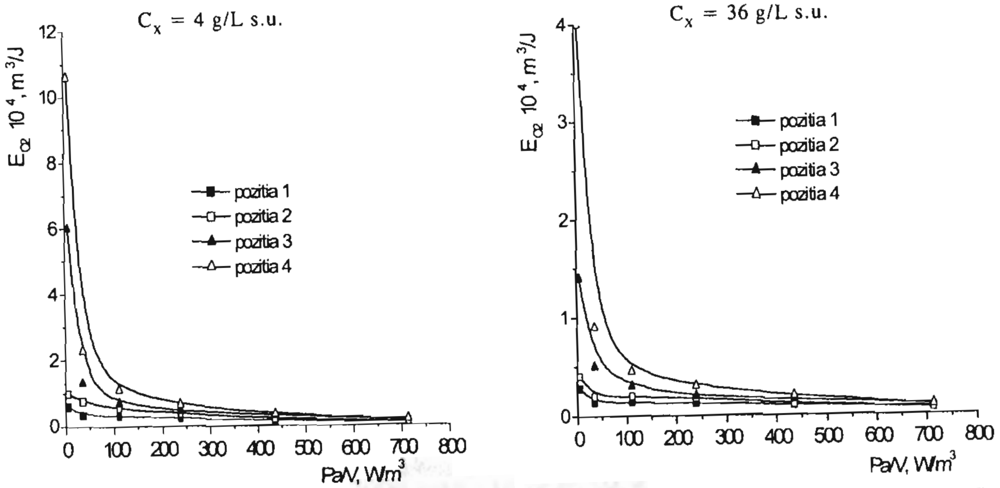


**Fig. 3.** Dependenţa dintre eficienţa transferului de masă al oxigenului ($E_{O2}$) şi puterea specifică ($P_a$/V) (viteza superficială a aerului $v_s$ = 8,4.10$^{-4}$ m/s)

## CONCLUZII

Studiul distribuţiei vitezei transferului de masă al oxigenului într-un bioreactor cu agitare mecanică pentru lichide de fermentaţie ale *P. chrysogenum* asociaţii micelare (peleţi) a indicat faptul că transferul de masă al oxigenului dinspre faza gazoasă către mediu este controlat în principal de tendinţa de depunere a biomasei şi mai puţin de viscozitate, spre deosebire de fungii dezvoltaţi sub formă de miceliu filamentos.

Similar celorlaltor culturi de microorganisme studiate anterior, analiza distribuţiei vitezei transferului de masă al oxigenului pe înălţimea lichidului din bioreactor a indicat faptul că aceasta este neuniformă, $k_la$ crescând de la poziţia 1 spre poziţia 4.

Creşterea vitezei superficiale a aerului în intervalul 0,84-5,10$^{-3}$ m/s a indus o extindere a turbulenţei în lichid, ceea ce a generat intensificarea transferului de masă al oxigenului de circa 1,3-1,7 ori. Spre deosebire de culturile de bacterii şi drojdii, intensificarea aerării induce iniţial reducerea vitezei de transfer a oxigenului, care atinge o valoare minimă urmată de creşterea sa. Această variaţie este în corelaţie directă cu variaţia intensităţii circulaţiei mediului în funcţie de debitul de aer barbotat şi se datorează apariţiei fenomenului de înec. Între eficienţa transferului de masă al oxigenului şi puterea specifică există o dependenţă inversă celei înregistrate între viteza transferului de masă şi consumul de putere. Creşterea vitezei de aeraţie induce creşterea eficienţei energetice (de 1,2 - 2,2 ori în intervalul de viteze superficiale ale aerului de 0,84-5.10$^{-3}$ m/s), ca efect al amplificării turbulenţei în sistem doar prin aportul suplimentar al amestecării pneumatice, dar şi al măririi ariei interfaciale disponibile de contact dintre faze, neblocate de celule, prin creşterea fracţiei volumice a aerului reţinut în mediu.

## BIBLIOGRAFIE

1. Wainwright M. *An Introduction to Fungal Biotechnology*. Chichester: Wiley, 1995.
2. Arora DK, Elander RP, Mukerji KG. *Handbook of Applied Mycology.* vol. 4. *Fungal Biotechnology*. New York: Marcel Dekker, 1992.
3. Leatham G. *Frontiers in Industrial Mycology*. London: Chapman & Hall, 1992.
4. Carlile MJ, Watkinson SC. *The Fungi*. London: Academic Press, 1994.
5. Hobson DK, Wales DS. "Green" dyes. *JSDC* 1998; 114: 42-44.
6. Galaction AI, Caşcaval D. *Metaboliţi secundari cu aplicaţii farmaceutice, cosmetice şi alimentare*. Iaşi: Ed. Venus, 2006.
7. Lane GL, Schwarz MP, Evans GM. Predicting gas-liquid flow in a mechanically stirred tank. *Appl Mathem Model* 2002; 26: 223-235.
8. Bujalski jm. Computational fluid dynamic modeling of stirred reactors: power, baffle stresses, mixing time and semi-batch precipitation. *PhD Thesis*. University of Birmingham, 2003.
9. Lane GL, Schwarz MP, Evans GM. Numerical modelling of gas liquid flow in stirred tanks. *Chem Eng Sci* 2005; 60: 2203 2214.
10. Kerdouss F, Bannari A, Proulx P. CFD modeling of gas dispersion and bubble size in a double turbine stirred tank. *Chem Eng Sci* 2006; 61: 3313-3322.
11. Caşcaval D, Galaction AI, Folescu E, Turnea M. Comparative study on the effects of n-dodecane addition on oxygen transfer in stirred bioreactors for simulated, bacterial and yeasts broths. *Biochem Eng J* 2006; 31 (1): 56-66.
12. Caşcaval D, Galaction AI, Turnea M. Comparative analysis of mixing distribution in aerobic stirred bioreactor for simulated, yeasts and fungus broths. *J Ind Microb Biotechnol* 2007; 34: 35-47.
13. Galaction AI, Caşcaval D, Oniscu C, Turnea M. Evaluation and modelling of the aerobic stirred bioreactor performances for fungus broths. *Chem Biochem Eng Q* 2005; 19: 87-97.
14. Oniscu c, Galaction ai, Caşcaval d, Ungureanu f. Modelling of mixing in stirred bioreactors. 2. Mixing time for non-aerated fermentation broths. *Biochem Eng J* 2002; 12: 61-69.

## NOUTĂŢI

### STAREA DE SĂNĂTATE A OMENIRII ŞI SCHIMBĂRILE CLIMATICE

Schimbarea climatică poate reprezenta cea mai mare ameninţare pentru sănătatea populaţiei la nivel global în secolul XXI. Efectele acestei schimbări vor fi simţite în următoarele decade şi vor pune în pericol atât viaţa cât şi calitatea vieţii oamenilor. De-a lungul acestui secol temperatura medie la suprafaţa Pământului se pare că va depăşi cu 2°C temperatura din epoca preindustrială. Acest raport subliniază ameninţările majore, directe şi indirecte, la adresa sănătăţii globale care sunt generate de schimbarea climei şi care se reflectă în: schimbarea modului de evoluţie pentru diferite boli, în lipsa de siguranţă alimentară şi în ceea ce priveşte calitatea apei, în nesiguranţa locuinţei, în evenimente climatice extreme şi în migraţia populaţiei. Deşi se estimează o creştere masivă a virulenţei diferitelor boli transmisibile, se pare că efectele indirecte, legate de siguranţa alimentară şi de calitatea apei, pe fondul unor evenimente climate extreme sunt cele mai mari pericole pentru sănătatea omenirii. Este necesară o nouă abordare şi crearea imediată a unei mişcări care să vizeze aceste probleme de sănătate publică care să reunească guvernele, agenţiile internaţionale, ONG-urile, administraţiile locale, mediul academic din toate disciplinele pentru identificarea unor soluţii optime la această problemă. (Campbell-Lendrum D, Bertollini R, Neira M, Ebi K, McMichael A. Health and climate change: a roadmap for applied research *The Lancet* 2009; 373 (9676): 1663–1665).

*F.D. Petrariu*

*Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2009- vol. 113, nr. 3*

# TRATAMENTUL MULTIMODAL ÎN CANCERUL MAMAR. ROLUL PROGNOSTIC, CORELAŢIA CU RECIDIVELE ŞI METASTAZELE

**Anca Munteanu[1], Fl. Munteanu[2], E. Bild[1]**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Oncologie-Radioterapie
Facultatea de Bioinginerie Medicală
2. Disciplina de Biomecanică

MULTI-MODAL TREATMENT IN BREAST CANCER. THE PROGNOSTIC ROLE AND CORELATION BETWEEN RELAPSE AND METASTASIS (Abstract): **Aim**: The main aim of this study is to analyze the prognostic role of the treatment in breast cancer. **Material and methods**: Retrospective study of 445 patients with breast cancer with 3 categories of treatments. **Results**: Statistic correlation between treatment categories and overall survival, high correlation between treatment and disease free survival. **Key words**: BREAST CANCER, MULTIMODAL TREATMENT, PROGNOSTIC

Tratamentul multimodal în cancerul mamar, realizat prin asocierea de diverse modalităţi terapeutice (chirurgie, chimio- radioterapie, hormonoterapie) conduce la ameliorări importante ale intervalului liber de boală şi supravieţuirii.

Lucrarea conţine rezultatele unui studiu retrospectiv care şi-a propus următoarele obiective:

- analiza factorului prognostic *tratament multimodal* în neoplasmul mamar;
- analiza *recidivelor* loco-regionale (localizare, incidenţă, relaţia dintre stadiul TNM şi recidive, relaţia dintre tratamentul multimodal şi recidive);
- analiza *metastazelor* la distanţă (localizare, incidenţă, relaţia dintre stadiul TNM şi metastaze, relaţia dintre tratamentul multimodal şi metastaze);
- analiza *relaţiei recidivă - metastaze - supravieţuire* (relaţia temporală recidive - metastaze, supravieţuirea pacientelor cu asocierea recidive + metastaze, relaţia tratament - interval liber de boală, relaţia interval liber de boală - supravieţuire).

## MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de pacienţi cu neoplasm mamar trataţi în Clinica Oncologie - Radioterapie a Spitalului Clinic de Urgenţe „Sf. Spiridon" Iaşi, într-un interval de timp de 3 ani.

În această perioadă (1999-2001) s-au internat 510 pacienţi cu neoplasm mamar, din care au fost selectaţi 445 pacienţi pentru studiu complex clinic, histopatologic şi imunohistochimic. Vârsta medie a pacienţilor a fost de 52,72 ani, cu limitele 16 ani şi 88 ani.

Repartiţia pe sexe a lotului a fost: 442 femei - 99,32% şi 3 bărbaţi - 0,68%, procentul cazurilor cu cancer mamar masculin fiind apropiat de incidenţa descrisă în literatura de specialitate (0,7-1%) (1).

Evoluţia pacienţilor de sex masculin cu cancer mamar a fost similară cu a pacienţilor de sex feminin. Din acest motiv şi din cauza numărului mai mic de 5 pacienţi de sex masculin, număr minim necesar pentru a constitui un subgrup semnificativ statistic, acest subgrup nu a fost analizat separat (2).

Din punct de vedere al localizării neoplasmului mamar, s-a înregistrat următoarea repartiţie: stâng - 230 paciente (51,69%), drept - 193 paciente (43,37%), bilateral metacron - 17 paciente (3,82%), bilateral sincron - 5 paciente (1,12%).

Pacientele au fost stadializate conform sistemului TNM adoptat de International Union Against Cancer şi American Joint Committee on Cancer, ediţia a VI-a, 2002 (3). Structura lotului pe stadii a fost următoarea:

stadiul 0 - 4 paciente (0,89%),
stadiul I - 21 paciente (4,72%),
stadiul IIA - 79 paciente (17,75%),
stadiul IIB - 76 paciente (17,07%),
stadiul IIIA - 89 paciente (20,03%),
stadiul IIIB - 117 paciente (26,29%),
stadiul IIIC - 19 paciente (4,27%),
stadiul IV - 40 paciente (8,98%).

Pacientele au fost urmărite pe o perioadă de minim 5 ani (între 5 şi 7 ani), în perioada 1999-2005. Datele pentru analiza statistică a lotului au fost preluate din baza de date a Clinicii de Oncologie-Radioterapie şi au fost prelucrate în programul Microsoft Excel.

Pentru calculul funcţiei de supravieţuire s-a utilizat metoda Kaplan-Meier, semnificaţia statistică a rezultatelor s-a stabilit pe baza testului $\chi^2$.

Tratamentul multimodal administrat pacientelor cu neoplasm mamar din lotul studiat a fost analizat prin clasificarea în funcţie de indicaţiile standard terapeutice în următoarele categorii:

- tratament complet (scor 1), reprezentat de chirurgie radicală sau conservatorie R0, chimioterapie/radioterapie/hormonoterapie în doze complete, la intervale optime, concordant cu indicaţiile standard;
- tratament incomplet scor 2, în care una dintre indicaţiile standard nu s-a respectat, de exemplu chirurgie R1/R2 sau doze incomplete de iradiere sau doze incomplete de chimioterapie, din diverse cauze: contraindicaţii medicale, respectiv comorbidităţi severe asociate care nu au permis administrarea unui tratament standard, toxicitate acută severă care a impus oprirea tratamentului sau opţiunea pacientului de a refuza un anumit tip de tratament sau de a întrerupe tratamentul;
- tratament incomplet scor 3, în care mai mult de una din indicaţiile standard enumerate anterior nu s-au respectat.

Motivaţia stabilirii categoriilor de tratament în funcţie de criteriile enunţate constă în faptul că fiecare dintre metodele de tratament standard are rol major în evoluţia şi supravieţuirea pacientelor cu neoplasm mamar, de aceea lipsa unui tip de tratament indicat nu poate fi înlocuită de celelalte metode de tratament, iar rezultatele analizelor univariate care includ urmărirea efectelor unui singur tip de tratament pot fi influenţate de excluderea efectelor combinate.

## REZULTATE ŞI DISCUŢII

Referitor la distribuţia pacientelor incluse în studiu în funcţie de categoriile terapeutice s-a constatat ponderea cea mai mare pentru categoria tratament complet (74,39%), urmată de grupul cu tratament incomplet scor 2 (20,22%), în timp ce în categoria tratament incomplet scor3 a fost clasificată o proporţie redusă de paciente (5,39%). Supravieţuirile specifice la 5 ani pentru factorul tratament sunt ilustrate în figura 1.

Diferenţele de supravieţuire rezultate pentru cele trei categorii de tratament sunt mai mari între tratamentul complet şi cel incomplet scor 2 (20,42%) şi între tratamentul complet şi cel incomplet scor 3 (35,42%), decât diferenţa dintre tratamentele incomplete scor 2 şi scor 3 (15%), ceea ce confirmă faptul că este suficient ca una din metodele de tratament să nu poată fi administrată corect sau deloc pentru a influenţa negativ supravieţuirea.

Testul $\chi^2$ de conformitate a indicat semnificaţie înaltă a diferenţelor de supravieţuire specifică ($p < 0,025$), iar testul $\chi^2$ de independenţă s-a situat sub nivelul de semnificaţie de 0,05, concordant cu faptul că factorul tratament nu este independent.

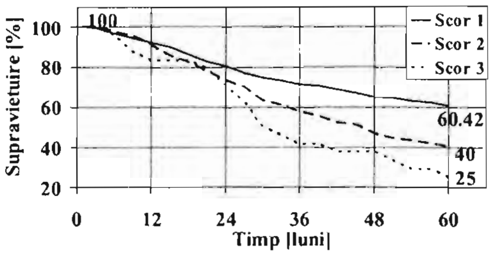


Fig. 1. Curbele de supravieţuire la 5 ani în funcţie de factorul tratament

Calculul coeficienţilor de corelaţie dintre factorul tratament şi supravieţuire indică pentru coeficientul Pearson valoarea de -0,16845 ($p < 0,05$) şi pentru coeficientul Spearman valoarea de -0,36848, înalt semnificativă statistic ($p < 0,001$), rezultate concordante cu rolul prognostic important pe care îl deţine tratamentul multimodal în cancerul mamar (4,5,6).

### Analiza recidivelor loco-regionale în lotul studiat

*Localizarea recidivelor loco-regionale (r)* - au predominat recidivele de perete toracic unice (29,35%) sau multiple (27,17%) care nu au asociat recidive ganglionare, urmate de localizările asociate (28,26%) şi o proporţie redusă de recidive ganglionare care nu au asociat recidive de perete toracic (15,22%).

*Incidenţa recidivelor* în lotul studiat a fost de 22,72% (92 paciente), din care 73,91% au apărut în primii 5 ani de la diagnostic. Rezultatele sunt apropiate de datele din literatură care citează apariţia a 80% din recidive în primii 5 ani (7).

*Relaţia dintre stadiul TNM şi recidive* - proporţia cea mai mare a recidivelor s-a înregistrat la pacientele cu neoplasm mamar stadiile IIA şi IIIA (29,11%, respectiv, 26,97%), urmate de stadiile IIB (22,37%), IIIC (21,05%), IIIB (17,09%), dar recidive tardive au prezentat şi pacientele din stadiile 0-I (16% - considerând cele 4 recidive apărute la pacientele din grupul 0-I). Această distribuţie este concordantă mai mult cu importanţa mărimii tumorale (categoria prognostică T) ca factor de risc pentru apariţia recidivelor decât cu stadiul TNM şi explică ponderea mai mare a recidivelor de perete toracic unice sau multiple comparativ cu recidivele ganglionare (8,9).

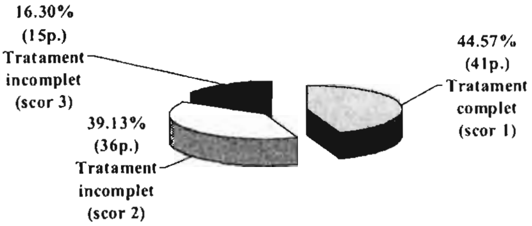


**Fig. 2. Relaţia dintre tratamentul primar multimodal şi recidive**

*Relaţia dintre tratamentul multimodal şi recidive* (fig. 2) - faţă de distribuţia în lotul general, în grupul pacientelor care au dezvoltat recidive se constată schimbarea raportului dintre categoriile terapeutice, de la raportul scor 1 / scor2 / scor3 = 74,39% / 20,22% / 5,39% la valorile scor 1 / scor2 / scor3 = 44,57% / 39,13% / 16,3%. Scăderea ponderii tratamentului complet şi creşterea ponderii categoriilor tratament incomplet în grupul pacientelor cu recidive este concordantă cu rolul prognostic important al factorului tratament şi sugerează îmbunătăţirea controlului loco-regional prin optimizarea metodelor clasice de tratament / adăugarea de noi metode terapeutice.

*Tratamentul recidivelor* - monoterapie (15,22% chimioterapie, 5,43% radioterapie, chirurgie, hormonoterapie), tratament asociat (31,52% chirurgie, 30,43% radioterapie, 22,83% chimioterapie, 21,47% hormonoterapie), 25% cazuri fără tratament activ.

*Supravieţuirea pacientelor cu recidive*

Din momentul diagnosticului de recidivă, supravieţuirea globală a pacientelor este redusă, 52,17% la 2 ani, 11,96% la 5 ani. Calculată din momentul diagnosticului de cancer mamar, supravieţuirea pacientelor cu recidive s-a situat la valori apropiate de supravieţuirea generală pe întregul lot (53,26% la 5 ani faţă de 54,38%), dar întregul lot a inclus şi pacientele cu stadiu IV şi pacientele cu recidive, însă mai redusă decât a grupului de 313 paciente cu stadii similare, care nu au prezentat recidive (61,02%).

În concluzie, supravieţuirea globală a pacientelor cu neoplasm mamar cu recidive loco-regionale a fost inferioară supravieţuirii pacientelor care nu au prezentat recidive, supravieţuirea medie = 29,79 luni, mai redusă în cazul recidivelor ganglionare (23,07 luni) şi mai mare pentru recidivele de perete toracic (33,09 luni).

**Analiza metastazelor în lotul studiat**

*Localizarea metastazelor (M1)* - osoase (32,14%), viscerale (23,22%), asociate (38,39%), alte localizări (6,25%).

*Incidenţa metastazelor* după tratamentul curativ multimodal al pacientelor cu cancer mamar a fost de 27,65% (112 paciente); 33,93% (38 paciente) au dezvoltat metastaze în primii 2 ani de la diagnostic, 50,89% (57 paciente) în primii 3 ani şi 74,11% (83 paciente) în primii 5 ani. Procentele sunt apropiate de cele specifice apariţiei recidivelor şi concordante cu faptul că majoritatea eşecurilor la distanţă se produc în primii 5 ani de la diagnosticul de neoplazie mamară (7).

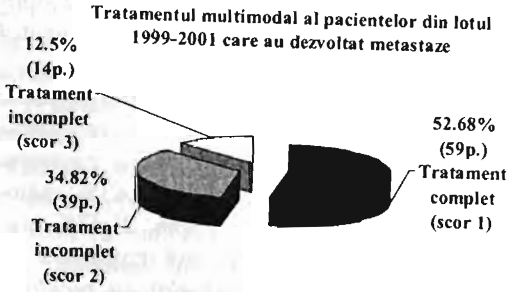


**Fig. 3.** Relaţia dintre tratamentul primar multimodal şi metastaze

*Relaţia dintre stadiul TNM şi metastaze* - distribuţia metastazelor pe stadii de provenienţă a fost direct proporţională cu creşterea stadiului tumoral, concordant cu rolul de factor prognostic major al stadiului TNM (3), astfel nici una din pacientele cu stadiile 0-I nu a prezentat metastaze, proporţia pacientelor din stadiile IIA şi IIB care a dezvoltat metastaze a fost apropiată (20,25% versus 19,73%), urmând stadiile IIIA (33,71), IIIB (35,89%), IIIC (47,37%).

*Relaţia tratament multimodal - metastaze* (fig. 3) - faţă de distribuţia în lotul general, în grupul pacientelor care au dezvoltat metastaze se constată schimbarea raportului dintre categoriile terapeutice, de la scor 1/ scor 2/ scor 3 = 74,39% / 20,22% / 5,39% la scor 1/ scor2/ scor3 = 52,68% / 34,82% / 12,5%. Scăderea ponderii tratamentului complet şi creşterea ponderii tratamentului incomplet în grupul pacientelor M1 este concordantă şi în acest caz cu rolul prognostic important al factorului tratament şi conduce la concluzia îmbunătăţirii controlului sistemic prin optimizarea indicaţiilor terapeutice.

*Tratamentul metastazelor* - monoterapie (29,46% chimioterapie, 8,93% radioterapie, 5,36% hormonoterapie, 0,89% chirurgie), tratament asociat (15,18% radioterapie sau chimioterapie, 10,71% hormonoterapie, 6,25% chirurgie), iar în 33,93% cazuri nu s-a administrat tratament activ.

*Supravieţuirea pacientelor cu metastaze*

Din momentul diagnosticului de metastaze, supravieţuirea globală a pacientelor cu metastaze este foarte redusă, la 2 ani mai erau în viaţă 20,54% din paciente, iar la 5 ani numai 0,89% din paciente, mult mai redusă faţă de supravieţuirea pacientelor la aceleaşi intervale (52,17%, respectiv, 11,96%).

Din momentul diagnosticului neoplaziei mamare, supravieţuirea pacientelor care au dezvoltat metastaze s-a situat la valori mult mai mici faţă de supravieţuirea generală pe întregul lot (37,5% la 5 ani faţă de 54,38%), dar întregul lot a inclus şi pacientele cu stadiu IV, de aceea compararea se face cu supravieţuirea globală a grupului de 293 paciente cu stadii similare, care nu au prezentat metastaze, a cărei valoare a fost de 67,57%.

În concluzie, supravieţuirea globală a pacientelor cu neoplasm mamar cu metastaze a fost mult inferioară supravieţuirii pacientelor care nu au prezentat metastaze, supravieţuirea medie = 13,84 luni, mai redusă în cazul metastazelor hepatice (5,4 luni) şi mai mare în metastazele osoase (16,92 luni).

Rezultatele privind supravieţuirea pacientelor care au dezvoltat metastaze sunt apropiate de datele din literatură care citează supravieţuirea metastazelor hepatice de aproximativ 3-4 luni şi a metastazelor osoase de aproximativ 17-20 luni (10, 11).

**Analiza relaţiei recidive-metastaze-supravieţuire**

*Relaţia temporală recidive (r) - metastaze (M1)* s-a descris pentru 59,78% din recidive (55 paciente din 92), la care eşecul loco-regional s-a asociat cu eşec la distanţă:

- diagnosticul metastazei a fost urmat de diagnostic de recidivă în 7 cazuri;
- diagnostic concomitent al recidivei şi metastazei în 16 cazuri;
- diagnosticul de recidivă urmat de metastaze în 32 cazuri.

*Supravieţuirea pacientelor cu neoplasm mamar în cazul asocierii recidive + metastaze* a fost mai redusă comparativ cu grupul pacientelor cu recidive fără metastaze / recidive considerate global (raportate la momentul diagnosticului de eşec r/M1, aceste valori sunt 7,27%, versus 18,92%, versus 11,96%, iar calculate la 5 ani de la diagnosticul de neoplazie ordinea se păstrează: 47,27%, versus 62,16%, versus 53,26%).

*Relaţia tratament - interval liber de boală* - valorile coeficienţilor Pearson = -0,148 şi Spearman = -0,51598 ($p<0,005$, respectiv $p < 0,001$) indică o corelaţie puternică între tratamentul multimodal şi intervalul liber de boală.

*Relaţia interval liber de boală - supravieţuire* - valorile coeficienţilor Pearson = 0,9037 şi Spearman = 0,98763 ($p < 0,001$) corespund unui grad înalt de corelaţie pozitivă între intervalul liber de boală şi supravieţuire.

## CONCLUZII

Diferenţele de supravieţuire rezultate pentru cele trei categorii de tratament confirmă faptul că este suficient ca una din metodele de tratament să nu poată fi administrată corect sau deloc pentru a influenţa negativ supravieţuirea.

Scăderea ponderii tratamentului complet în grupul pacientelor cu recidive sau metastaze este concordantă cu rolul prognostic important al factorului tratament. Supravieţuirea globală a pacientelor cu recidive loco-regionale sau metastaze a fost inferioară supravieţuirii pacientelor care nu au prezentat recidive sau metastaze. Grupul de paciente care au asociat recidive şi metastaze a înregistrat o supravieţuirea mai redusă comparativ cu grupul pacientelor cu recidive fără metastaze sau recidive considerate global.

În momentul diagnosticului de cancer, din multitudinea de factori prognostici specifici identificaţi, *factorul tratament reprezintă singurul factor al cărui impact asupra intervalului liber de boală sau supravieţuirii poate fi modulat.*

Din acest motiv, stabilirea algoritmului terapeutic optim constituie pasul decisiv pentru evoluţia pacientelor cu cancer mamar.

## BIBLIOGRAFIE

1. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagy GN. Breast cancer in men. *Ann Int Med* 2002 ; 137 : 678-687.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics 2006. *J Clin* 2006 ; 56 : 106-130.
3. *** International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. In : Sobin LH, Wittekind A editors. *Breast Tumours*. 6th ed. New York : Ed. Wiley-Liss, 2002, 131.
4. Pestalozzi B. Primary breast cancer : ESMO clinic recomandation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onc* 2007 ; 18 : ii5-ii8.
5. Muss HB. The role of chemotherapy and adjuvant therapy in the management of breast cancer in older women. *Cancer* 1994 ; 74 : 2165-2171.
6. Shokuhi S, Parker SJ. Management of breast cancer : basic principles. *Surg* 2007 ; 25 (6) : 261-263.
7. Wood WC, Muss NB, Solin LJ, Olopade IO. Malignant tumors of the breast. In : De Vita VT jr. editor. *Cancer : Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 1415-1477.
8. Bhandari T, Dizon DS, Taneja C, Gass J, Masko GD, Strenger R. Clinical characteristics of women presenting with skin-only recurrence of breast cancer. *Am J Surg* 2007 ; 194 (4) : 494-496.
9. Noguchi M, Ohta N, Koyasaki N, Taniya T, Miyazaki I. Reappraisal of internal mammary node metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer. *Cancer* 1991 ; 68 (9) : 1918-1925.
10. Van der Vijler MJ. Evolving concepts in metastasis : implications for clinical practice. In : *ASCO 2004 Educational Book*. New Orleans : 2004, 709-712.
11. Diel IJ, Kaufmann M, Bastert G. *Metastatic Bone Disease*. Berlin : Springer- Verlag, 1994.

## NOUTĂŢI

### BENZOFENONE CU PROPRIETĂŢI ANTIMALARICE DIN LATEXUL TRUNCHIULUI DE *MORONOBEA COCCINEA* (*CLUSIACEAE*)

Malaria este o boala infecţioasa larg raspândita în regiunile tropicale şi subtropicale. Anual peste 300 milioane de persoane sunt infectate şi peste 1 milion de oameni mor de malarie. Malaria este cauzata de paraziţi din genul *Plasmodium*, cele mai grave forme ale bolii fiind provocate de *Plasmodium falciparum* şi *Plasmodium vivax*. Simptomele apar în timpul dezvoltarii asexuate a paraziţilor în hematiile umane. Din pacate, nici un antimalaric prescris în regim de profilaxie nu ofera o protecţie completa împotriva îmbolnavirii de malarie. Malaria este tratata cu medicamente de tipul hidroxiclorochinei şi derivaţilor sai. În ultimul timp, populaţiile de *Plasmodium* au devenit rezistente faţa de aceste antimalarice ceea ce justifica numeroasele cercetari întreprinse pentru identificarea de noi agenţi eficienţi în tratamentul malariei. Familia *Clusiaceae* cuprinde 40 genuri şi 1200 specii, cele mai multe tropicale. În Guyana Franceza latexul unor *Clusiaceae* (*Mahurea*, *Vismia*, *Symphonia*, *Moronobea*) se foloseşte în tratamentul dermatozelor. Din latexul trunchiului de *Moronobea coccinea* a fost obţinut un extract metanolic care a dezvoltat o puternica acţiune antimalarica (95% la o concentraţie de 10 µg/mL). Din acest extract au fost izolaţi 11 acilfloroglucinoli poliprenilaţi cu structura policiclica. Dintre aceştia, 8 s-au dovedit a fi foarte activi inhibând semnificativ dezvoltarea coloniilor FcB1 de *Plasmodium falciparum* rezistente la clorochina ($CI_{50}$ = 3,3 - 37,2 microM) (Marti G, Eparvier V, Moretti C et al. Antiplasmodial benzophenones from the trunk latex of *Moronobea coccinea* (Clusiaceae). *Phytochemistry* 2009 ; 70 (1) : 75-85).

*Anca Miron*

---

## IN MEMORIAM

### PROF. DR. ELISABETA LABA

(1 august 1936 - 25 ianuarie 2009)

La 25 ianuarie 2009 s-a stins din viaţă un valoros cadru didactic, exemplu de conştiinciozitate, probitate şi dăruire, Prof. Dr. Elisabeta Laba.

S-a născut la 1 august 1936 la Priponeşti, judeţul Galaţi. A absolvit Liceul de Fete „Iorgu Radu" din Bârlad în anul 1954 iar în perioada 1954 - 1960 a urmat cursurile Facultăţii de Medicină şi Farmacie din Iaşi.

A fost extern şi intern prin concurs, medic de circumscripţie, apoi medic secundar de laborator clinic, obţinând titlul de medic principal în această specialitate, în care a lucrat între anii 1967-1979 la Sanatoriul TBC Bârlad, Spitalul Clinic nr. 2 Iaşi şi Spitalul de Recuperare Iaşi. Prin concurs, a funcţionat ca cercetător morfolog la Disciplina de Morfopatologie a I.M.F. Iaşi, în intervalul 1970-1977. În 1979 pe baza examenului susţinut, obţine şi titlul de medic principal de anatomie-patologică, desfăşurând timp de 25 de ani activitate integrată la Clinica de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială a Spitalului de Urgenţe „Sfântul Spiridon". După intrarea în învăţământul medical superior, în anul 1979, a parcurs toate treptele ierarhiei didactice de la şef de lucrări până la titlul de profesor.

Elevă a Prof. Dr. L. Wasserman şi Prof. Dr. Lorica Gavriliţă, s-a format în calitate de cercetător în lumina şcolii româneşti de morfopatologie.

Anii de muncă încordată către afirmare şi consacrare pe drumul anatomiei patologice o vor duce la numirea, în 1979, ca şef al disciplinei de Morfopatologie din cadrul Facultăţii de Medicină Dentară, ceea ce a reprezentat o primă recunoaştere oficială ca remarcabil specialist şi organizator deosebit.

În spiritul unei riguroase probităţi ştiinţifice s-a dedicat cu dăruire şi pasiune cercetării în domeniul patologiei pulmonare, digestive, ginecologice şi endocrine în care a folosit tehnici complexe de microscopie electronică şi imunohistochimie. În mod deosebit trebuie remarcate cercetările efectuate în domeniul patologiei stomatologice, unde a adus contribuţii importante în studiul morfologic al parodontopatiilor cronice şi în depistarea, diagnosticul şi tratamentul cancerului cavităţii orale.

Prof. Dr. Elisabeta Laba este autoarea monografiilor intitulate : „Atlas de patologie tumorală orală" (1999) şi „Interrelaţia cancerului bronhopulmonar cu fibrozele pulmonare postinflamatorii" (2000). A elaborat patru manuale de specialitate pentru învăţământul superior şi numeroase lucrări publicate în reviste din ţară şi străinătate.

Dovedind calităţi profesionale de excepţie, Doamna Prof. Dr. Elisabeta Laba a reuşit să se afirme ca unul dintre cei mai prestigioşi anatomo-patologi din ţară, dublat de calităţi de dascăl autentic şi om de ştiinţă, recunoscută ca o autoritate pe plan naţional.

Neobosită şi entuziastă, susţinătoare a promovării noului, a împărtăşit cu generozitate din experienţa şi cunoştinţele sale vaste şi profunde de specialitate, multor generaţii de studenţi, medici şi colaboratori, punând bazele unei adevărate şcoli de anatomie patologică stomatologică.

A format numeroşi specialişti anatomo-patologi şi doctori în ştiinţe medicale iar pentru întreaga activitate didactică, profesională şi ştiinţifică a fost decorată cu ordine şi medalii.

A fost respectată şi stimată de studenţi şi colaboratori, de medicii din toate specialităţile, care manifestau mare încredere în calităţile sale profesionale şi umane. Avea o bunătate nobilă, avea talentul de a expune simplu şi didactic ceea ce era complex.

Aşa cum şi-a iubit profesia, şi-a iubit şi familia, în mijlocul căreia a fost o prezenţă pozitivă nelipsită.

S-a stins din viaţă aşa cum a trăit sub semnul onestităţii, al respectului de sine, al unei generoase iubiri de semeni.

Colectivul Disciplinei de Morfopatologie, medicii anatomo-patologi din spitalele din Iaşi, nu vor uita niciodată personalitatea complexă şi umană a Doamnei Prof. Dr. Elisabeta Laba. Va rămâne în inimile noastre ca un luminos exemplu de profesor, maestru şi model.

*Prof. Dr. Doiniţa Rădulescu*

---

## INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

**Revista Medico-Chirurgicală a Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi** publică articole originale (de cercetare fundamentală şi clinică), articole tip trecere în revistă (review) şi actualităţi (update), articole tip prezentare de caz, note clinice şi experimentale, recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe. Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat.

Pentru **articolele originale** conţinutul trebuie structurat în următoarele secţiuni: INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, MULŢUMIRI, BIBLIOGRAFIE.

Secţiunea Introducere (i) oferă suportul de informaţii care susţine, în baza literaturii de specialitate, subiectul vizat şi (ii) indică scopul pentru care a fost realizată cercetarea, subliniind elementele de noutate prin care se individualizează aceasta.

Secţiunea Material şi metodă include date precise, reproductibile şi verificabile, asupra materialul studiat, elementelor testate şi criteriilor de evaluare.

Secţiunea Rezultate prezintă, concis, datele obţinute (inclusiv sub formă de tabel sau figuri). În raport de scopul urmărit, acolo unde este cazul, rezultatele sunt validate printr-o prelucrare statistică adecvată. Textul acestei secţiuni va fi scris utilizând timpul trecut.

Secţiunea Discuţii urmăreşte interpretarea rezultatelor obţinute în cercetarea realizată, semnificaţia lor ştiinţifică fiind analizată în raport cu lucrările altor autori dedicate aceluiaşi subiect şi raportate în fluxul principal de publicaţii.

Secţiunea Concluzii subliniază aportul adus de cercetare în progresul cunoştinţelor în domeniu.

*Secţiunea Mulţumiri include numele unor instituţii, organizaţii sau persoale care au contribuit decisiv în realizarea studiului.*

Articole tip **trecere în revistă** (review) şi **actualităţi** (update) asupra unor subiecte de interes sunt în principal solicitate de editori, fiind însă luate în considerare, în sistem de peer-review, şi cele primite de la autori.

Pentru articolele tip **prezentare de caz**, conţinutul trebuie structurat în următoarele secţiuni: INTRODUCERE, PREZENTAREA CAZULUI, DISCUŢII.

### PREGĂTIREA MANUSCRISULUI

Pregătirea manuscrisului se va face în conformitate cu instrucţiunile publicate în: *Uniform requirements* for manuscripts submitted to biomedical journals (1994) *Lancet* 1996; 348; V2; 1-4.

Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos.

Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Materialele nu vor depăşi: articole originale - 6 pagini/2500 cuvinte; articole tip trecere în revistă (review) şi actualităţi (update) - 8 pagini/3500 cuvinte; articole tip prezentare de caz - 4 pagini/1700 cuvinte; note clinice şi experimentale - 3 pagini/1300 cuvinte; recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice - o pagină/450 cuvinte. Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

### Titlul şi autorii

Titlul trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Titlul se va scrie cu litere de rând. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, prenumele precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Afilierea va cuprinde instituţia (Universitate şi Facultate/Spital) şi compartimentul (Departament/Disciplină/Secţie) pentru fiecare autor. Autorii sunt obligaţi să menţioneze autorul desemnat pentru corespondenţă, cu datele de contact (e-mail şi telefon).

### Rezumatul

| **Rezumatul va conţine:** | **Recomandări speciale** |
|---|---|
| * Obiectivele clare ale studiului | * Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat |
| * Descrierea materialului şi metodelor utilizate (concis şi clar) | În rezumat **NU** vor fi incluse:<br>* tabele, figuri sau note bibliografice<br>* informaţii care nu sunt prezentate în studiu<br>* mai mult de 200 de cuvinte |
| * Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic) | |
| * Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică | |

Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule, urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract): Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate). La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), *în conformitate cu INDEX MEDICUS şi MEDLINE*.

**Subtitlurile** din cuprinsul articolului trebuie scrise cu litere capitale.

**Figurile şi tabelele** trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- *fotografii scanate* la o rezoluţie de minim 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG);
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului:

**Fig. 2.** Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini. Titlul tabelului va fi poziţionat deasupra tabelului conform modelului:

TABELUL III

**Date analitice comparative**

**Bibliografia**

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text* (deci *nu în ordine alfabetică*). Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei). Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform Index Medicus.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei:

***Articole din reviste***:

Amura SG. Neurotransmitter transportor: recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993; 16: 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 305-311.

***Cărţi***:

Titlul unei cărţi:

Ashcroft FM. *Ion Channels and Disease*. San Diego, London: Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte:

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In: Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London: Academic Press, 1993, 26-52.

Pentru alte situaţii se va consulta site-ul: *www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html*

**TRIMITEREA MANUSCRISULUI**

Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale sau trimise prin poştă pe adresa Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi, însoţite de formatul electronic, pe dischetă sau CD-Rom, menţionându-se procesorul de text folosit (de preferinţă Word).

**COPYRIGHT**

Acceptarea articolului pentru publicare implică asumarea transferului dreptului de proprietate intelectuală al autorilor asupra revistei. Formularul pentru copyright va fi semnat de autorul desemnat pentru corespondenţă.

**ÎN ATENŢIA AUTORILOR**

Deoarece este necesară contribuţia materială a autorilor la cheltuielile de editare şi tipărire ale Revistei Medico-Chirurgicale, începând cu numărul 1/2008 se impun următoarele condiţii:

1. Membrii cotizanţi ai Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi pot publica articole fără achitarea unei taxe.
2. Autorii care nu sunt membri cotizanţi ai Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi vor achita o taxă de 50 RON în contul RO72RNCB0175033604340001, chitanţa fiind prezentată odată cu depunerea articolului.

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi